

**UNIVERSIDAD COMPLUTENSE DE MADRID**

FACULTAD DE MEDICINA  
Departamento de Farmacología



**TESIS DOCTORAL**

**Estudio aleatorizado de propofol versus etomidato en la cardioversión eléctrica electiva para el tratamiento de la fibrilación-flúter auricular**

MEMORIA PARA OPTAR AL GRADO DE DOCTOR

PRESENTADA POR

**Amaya Calbet Mañueco**

Directores

**Francisco López Timoneda**  
**Julián Pérez-Villacastín Domínguez**

**Madrid, 2017**

UNIVERSIDAD COMPLUTENSE DE MADRID

FACULTAD DE MEDICINA



DEPARTAMENTO DE FARMACOLOGÍA

TESIS DOCTORAL

**Estudio aleatorizado de propofol versus etomidato en la  
cardioversión eléctrica electiva para el tratamiento de la  
fibrilación/flúter auricular. Análisis biespectral.**

---

Amaya Calbet Mañueco

Octubre de 2015



UNIVERSIDAD COMPLUTENSE DE MADRID

FACULTAD DE MEDICINA



DEPARTAMENTO DE FARMACOLOGÍA

TESIS DOCTORAL

**Estudio aleatorizado de propofol versus etomidato en la  
cardioversión eléctrica electiva para el tratamiento de la  
fibrilación/flúter auricular. Análisis biespectral.**

---

Amaya Calbet Mañueco

Octubre de 2015

DIRECTORES

D. Francisco López Timoneda

*Doctor en Medicina. Catedrático del Departamento de Farmacología, Universidad Complutense de Madrid. Jefe de Servicio de Anestesiología, Reanimación y Terapéutica del Dolor, Hospital Clínico San Carlos, Madrid.*

D. Julián Pérez-Villacastín Domínguez

*Doctor en Medicina. Profesor asociado del Departamento de Medicina, Universidad Complutense de Madrid. Jefe de sección de la Unidad de Arritmias, Hospital Clínico San Carlos, Madrid.*







## UNIVERSIDAD COMPLUTENSE DE MADRID

### INFORME DE LOS DIRECTORES DE TESIS

D. Francisco López Timoneda, Jefe de Servicio de Anestesiología, Reanimación y Terapéutica del Dolor del Hospital Clínico San Carlos y Catedrático de la Facultad de Medicina del Departamento de Farmacología de la Universidad Complutense de Madrid, y

D. Julián Pérez-Villacastín Domínguez, Jefe de la Unidad de Arritmias del Hospital Clínico San Carlos y Profesor Asociado de la Universidad Complutense de Madrid,

certifican que:

D<sup>ña</sup>. Amaya Calbet Mañueco, licenciada en Medicina y Cirugía, ha realizado bajo su dirección y supervisión la tesis titulada "Estudio aleatorizado de propofol versus etomidato en la cardioversión eléctrica electiva para el tratamiento de la fibrilación/flúter auricular. Análisis biespectral"; y que dicho trabajo reúne las condiciones de rigor y originalidad científica necesarias para ser presentado como Tesis Doctoral.

Y para que así conste a los efectos oportunos, firman la presente certificación en Madrid a 23 de octubre de 2015.

Fdo. Prof. López Timoneda

DNI: 04103998-Q

Fdo. Dr. Pérez-Villacastín

DNI: 15.930.985-N



***Para Unai, a punto de cumplir 5 meses de vida***



## Agradecimientos

Quisiera expresar mi más sincero agradecimiento a todas las personas que, de un modo u otro, han contribuido a mi formación científica, en especial, a mis directores.

Al Profesor López Timoneda, por ser un extraordinario maestro, por su continuo e inestimable apoyo, por sus conocimientos, por sus correcciones y comentarios, y por sus siempre oportunos consejos y sugerencias.

Al Dr. Pérez-Villacastín, por su orientación, sus ideas, su paciencia y su rigor. Su insistencia y estímulo continuo han hecho posible que recorriera el largo camino que supone realizar una trabajo de estas dimensiones.

Al Dr. Fernando Ginestal, cuya integridad y valía personal y profesional han influido tan positivamente en mi formación como anestesióloga.

Al Servicio de preventiva del Hospital Clínico San Carlos, en especial a la Dra. Cristina Fernández por su inestimable ayuda y supervisión en el enfoque y resultados estadísticos.

A todos mis amigos y amigas que a lo largo de estos años me habéis apoyado y ayudado para que este proyecto sea posible, en especial a Gema, por ser esa amiga incondicional que te apoya en todo momento.

A Kike y su familia por todo lo que me han dado a lo largo de los años.

Pero sobre todo a mi familia, a los que estáis y a los que, lamentablemente, ya nos dejaron.



# Índice

---

<b>Resumen de la Tesis</b> .....	1
Documento en español.....	3
Documento en inglés.....	7
<b>Introducción</b> .....	11
<b>I. La fibrilación y el flúter auricular</b> .....	13
1. Definición.....	13
1.1 Fibrilación auricular.....	13
1.2 Flúter auricular .....	15
2. Epidemiología.....	15
3. Fisiopatología de la fibrilación/flúter auricular.....	17
3.1 Mecanismos electrofisiológicos.....	17
3.1.1 Fibrilación auricular.....	17
3.1.2 Flúter auricular.....	20
3.2 Factores coadyuvantes.....	21
3.2.1 Sistema nervioso autónomo.....	21
3.2.2 Sistema renina-angiotensina-aldosterona.....	22
3.2.3 Inflamación y fibrosis.....	22
3.3 Cambios morfológicos y funcionales en las aurículas.....	22
3.4 Patología asociada a fibrilación/flúter auricular.....	23
3.4.1 Causas potencialmente reversibles.....	23
3.4.2 Patología cardiovascular asociada.....	23
3.4.3 Otras patologías asociadas.....	24
3.5 Predisposición genética.....	25
4. Clínica de la fibrilación/flúter auricular.....	26
4.1 Cambios hemodinámicos.....	26
4.2 Formación de trombos.....	27
5. Pronóstico de fibrilación/flúter auricular .....	28
6. Tratamiento.....	30
6.1 Tratamiento de la fibrilación auricular.....	30



6.1.1 Valoración inicial del paciente.....	30
6.1.2 Anticoagulación.....	31
6.1.3 Control de la frecuencia cardíaca.....	33
6.1.4 Control del ritmo cardíaco.....	34
6.1.4.1 Cardioversión farmacológica.....	34
6.1.4.2 Cardioversión eléctrica.....	35
6.1.5 Tratamiento a largo plazo.....	35
6.1.6 Ablación con catéter de la aurícula izquierda.....	37
6.1.6.1 Complicaciones de la ablación.....	40
6.1.7 Abordaje quirúrgico.....	40
6.2 Tratamiento del flúter auricular.....	41
6.2.1 Flúter típico.....	41
6.2.1.1 Manejo del episodio agudo.....	41
6.2.1.2 Tratamiento a largo plazo.....	42
6.2.2 Flúter atípico: taquicardia macroreentrante atípica .....	43
<b>II. Cardioversión eléctrica.....</b>	<b>45</b>
1. Indicaciones.....	45
2. Aspectos técnicos de la cardioversión eléctrica.....	45
2.1 Posición de las palas .....	46
2.2 Impedancia torácica.....	46
2.3 Tamaño de los electrodos.....	47
2.4 Selección de la energía.....	47
2.5 Uso de medicación coadyuvante.....	48
3. Complicaciones.....	49
<b>III. Cardioversión eléctrica y sedación.....</b>	<b>51</b>
<b>IV. Propofol .....</b>	<b>57</b>
1. Farmacocinética.....	58
2. Efectos clínicos.....	59
3. Efectos secundarios y precauciones.....	61
<b>V. Etomidato.....</b>	<b>63</b>
1. Farmacocinética.....	64
2. Efectos clínicos.....	64

3. Efectos secundarios y precauciones.....	66
<b>VI. Análisis biespectral.....</b>	<b>67</b>
1. Definición de consciencia. Despertar intraoperatorio. Factores de riesgo.....	67
1.1 Definición de despertar intraoperatorio.....	67
1.2 Causas y factores de riesgo de despertar intraoperatorio.....	68
2. Valoración de la consciencia.....	69
3. Monitorización cerebral. El electroencefalograma.....	72
3.1 Interpretación del electroencefalograma.....	74
3.2 Procesamiento del electroencefalograma.....	75
4. Electroencefalograma y profundidad anestésica.....	76
5. Desarrollo del análisis biespectral (BIS).....	77
5.1 Reformulación del BIS.....	78
5.2 BIS y mortalidad.....	79
5.3 Descripción de parámetros.....	80
5.4 Interferencias y BIS.....	81
5.5 Prevención del despertar intraoperatorio.....	82
5.6 Valoración del despertar intraoperatorio. Cuestionario Brice.....	85
5.7 BIS y sedaciones.....	85
<b>HIPÓTESIS.....</b>	<b>89</b>
<b>OBJETIVOS.....</b>	<b>93</b>
1. Objetivo primario.....	95
2. Objetivos secundarios.....	95
<b>MATERIAL Y MÉTODOS.....</b>	<b>97</b>
1. Diseño del estudio.....	99
2. Población de estudio.....	99
3. Variables del estudio.....	99
3.1 Variables de intervención.....	99
3.2 Determinaciones basales entre ambos grupos de estudio.....	100
3.3 Variables de resultado relacionadas con la satisfacción del paciente..	101
3.4 Variables de resultado relacionadas con el procedimiento.....	101
3.5 Variables de resultado relacionadas con la seguridad.....	101

4. Procedimiento.....	102
5. Tamaño muestral.....	103
6. Análisis estadístico.....	104
<b>RESULTADOS</b> .....	107
1. Diagrama de flujos.....	109
2. Características clínicas de los pacientes incluidos en el estudio.....	110
2.1 Demografía.....	110
2.2 Factores de riesgo cardiovascular.....	110
2.3 Cardiopatía asociada y grado funcional.....	111
2.4 Función renal.....	111
2.5 Estimación del riesgo anestésico.....	111
2.6 Medicación concomitante.....	112
2.7 ETE previo.....	112
3. Motivo de la cardioversión.....	112
4. Aleatorización.....	113
5. Análisis por objetivos.....	115
5.1 Satisfacción del paciente.....	115
5.2 Eficacia en términos de seguridad.....	116
5.2.1 Comportamiento de la tensión arterial.....	116
5.2.2 Comportamiento de la frecuencia cardíaca.....	118
5.2.3 Comportamiento de la función respiratoria.....	119
5.3 Otras complicaciones.....	121
5.4 Tiempos de inducción y de despertar.....	122
5.5 Eficacia del procedimiento.....	123
5.6 Comparar profundidad anestésica con el BIS. DIO.....	124
<b>DISCUSIÓN</b> .....	127
1. Cardioversión eléctrica y sedación.....	129
2. Elección de los fármacos: Propofol y Etomidato.....	130
3. La población de estudio.....	131
4. Satisfacción del paciente.....	132
5. Seguridad del procedimiento.....	133
5.1 Hemodinámica.....	133

5.2 Depresión respiratoria.....	134
5.3 Otras complicaciones.....	135
6. Tiempos de inducción y de despertar.....	136
7. Eficacia del procedimiento.....	137
8. BIS y despertar intraoperatorio.....	137
9. Limitaciones del estudio.....	138
10. Líneas futuras.....	139
<b>CONCLUSIONES.</b> ....	141
<b>ABREVIATURAS</b> .....	145
<b>ÍNDICE DE TABLAS Y FIGURAS</b> .....	149
<b>BIBLIOGRAFÍA</b> .....	155
<b>ANEXOS</b> .....	171
-Tabla de aleatorización de pacientes.....	172
- Certificado de idoneidad de las instalaciones y del investigador.....	175
- Conformidad de la dirección del centro.....	177
- Informe dictamen Protocolo Favorable.....	179
- Documento de conocimiento y Conformidad de la Dirección del Centro.....	181
-Modelo de consentimiento informado.....	183
-Modelo de hoja de recogida de datos .....	187
-Ficha técnica del etomidato	
-Ficha técnica del propofol	



# RESUMEN de la Tesis Doctoral

---



## **Estudio aleatorizado de Propofol versus Etomidato en la cardioversión eléctrica electiva para el tratamiento de la fibrilación/flúter auricular. Análisis biespectral.**

### **INTRODUCCIÓN**

La fibrilación auricular (FA) es la arritmia cardíaca sostenida más frecuente, afectando al 1-2% de la población. Su prevalencia aumenta con la edad llegando a afectar al 10-15% de la población de mayores de 80 años. Tanto la FA como el flúter auricular (FLA) suelen evolucionar desde episodios cortos y autolimitados (fibrilación auricular paroxística) a episodios cada vez más frecuentes y de mayor duración (fibrilación auricular persistente). La presencia de FA incrementa la mortalidad tanto en hombres como en mujeres. El tratamiento de estas arritmias inicialmente consiste en intentar recuperar el ritmo sinusal. La técnica más eficaz para conseguirlo es la cardioversión eléctrica (CVE), que es un procedimiento breve, pero muy doloroso, por lo que precisa sedación. Se trata de liberar alta energía en forma de corriente continua, entre dos palas, entre las cuales se encuentra el corazón, para que el miocardio auricular se despolarice de forma homogénea en milisegundos.

Desde el comienzo del uso de la CVE como terapia de las arritmias cardíacas, se han empleado un gran número de fármacos entre los que destacan por su perfil farmacocinético (rápida inducción, rápido despertar y pocos efectos adversos) el Propofol y el Etomidato. La conclusión de la mayor parte de los estudios publicados es que tanto el Propofol como el Etomidato son agentes seguros y adecuados para su uso en la sedación para CVE sin que haya evidencia en el momento actual de que un fármaco sea de elección frente al otro.

Uno de los principales objetivos, de la sedación es que el paciente no sienta dolor ni tenga recuerdo del procedimiento. Mediante el procesamiento de la señal del electroencefalograma se han desarrollado diversos monitores cuyo objetivo principal es el intento de medición de la consciencia. De todos ellos el análisis biespectral (BIS) se considera la piedra angular y es el más ampliamente utilizado en la práctica clínica diaria. El BIS, podría aportar información muy valiosa acerca del estado de consciencia del paciente, permitiendo un adecuado ajuste de dosis, evitando infra o sobre dosificaciones. Existe una amplia bibliografía que refrenda el BIS como monitor de la



consciencia en anestias generales, pero existe controversia en los datos publicados en relación con el uso del BIS en sedaciones.

## **OBJETIVOS**

El objetivo primario de este estudio fue comparar el grado de satisfacción del paciente con el uso de Propofol versus Etomidato para la sedación durante la cardioversión eléctrica programada. Los objetivos secundarios fueron valorar la eficacia de ambos fármacos en términos de seguridad (complicaciones hemodinámicas y respiratorias), evaluar otras posibles complicaciones, comparar los tiempos de inducción, despertar y recuperación anestésica, comparar la influencia de cada fármaco en la efectividad del procedimiento y, por último, comparar la profundidad anestésica y la posible detección de despertar intraoperatorio (DIO) mediante el uso del BIS con ambos fármacos.

## **MATERIAL Y MÉTODOS**

Se diseñó un estudio comparativo aleatorizado, prospectivo, simple ciego y unicéntrico que incluyó los pacientes sometidos a CVE electiva para el tratamiento de FA/FLA en la Unidad de Arritmias del Hospital Clínico San Carlos, entre Mayo del 2008 y Diciembre del 2009. Los pacientes fueron aleatorizados a dos grupos: Propofol (0,5-1 mg/kg peso) o Etomidato (0,10-0,15 mg/kg peso). Todos los pacientes fueron premedicados con Fentanilo (0,025-0,05 mg).

Se recogieron los datos demográficos y los antecedentes personales de cada paciente. Como variables de resultado se recogieron la tensión arterial (TA), la frecuencia cardiaca (FC), la saturación arterial de oxígeno (Sat O<sub>2</sub>) basal, a los 5, 10 y 15 minutos del procedimiento cada una de ellas. Otros datos recogidos fueron la pérdida del reflejo palpebral, el tiempo hasta que el paciente recupera la ventilación espontánea y el tiempo de respuesta a órdenes sencillas. Respecto al BIS se recogieron los valores basal, en el choque, con la respuesta a órdenes sencillas y los valores mínimos de cada procedimiento. Las variables de resultado relacionadas con la seguridad fueron las complicaciones hemodinámicas, las complicaciones respiratorias y otras complicaciones (náuseas, vómitos, mioclonías, trismus y dolor a la inyección del fármaco).

Tras la recuperación de la consciencia y en el plazo de aproximadamente un mes, se realizó una encuesta de satisfacción al paciente mediante contacto telefónico.

## **RESULTADOS**

Una vez aprobado el estudio por el comité de ética del Hospital se incluyeron 116 pacientes consecutivos de los que finalmente se analizaron 56 pacientes en el grupo Propofol (54 para la entrevista) y 54 en el grupo Etomidato (53 para la entrevista).

Las variables demográficas y los antecedentes personales de los pacientes reflejaron una población similar en ambos grupos, sin diferencias estadísticamente significativas en sus características clínicas. El 60% de los pacientes se encontraba en una situación funcional cardiológica NYHA II/III y el 50% fueron clasificados como ASA 3 ó 4.

La cardioversión resultó efectiva en 91% de los pacientes en el grupo Propofol y en el 85% en el grupo Etomidato ( $p=0,355$ ). Con el primer choque pasaron a ritmo sinusal el 73% de los pacientes en cada grupo. Con el segundo choque el 18% en el grupo Propofol y el 16% en el grupo Etomidato y con el tercer choque el 7% y el 9% respectivamente.

Se objetivó un descenso de la TA estadísticamente significativo en el grupo Propofol respecto al grupo Etomidato ( $p<0,001$ ). Las dos variables dentro del grupo Propofol que se asociaron a hipotensión fueron la toma de betabloqueantes (78,57% vs 21,43%  $p<0,019$ ) y la aparición de apneas (57,14% vs 42,86%  $p<0,023$ ). El hecho de que tuvieran más apneas los pacientes que se hipotensaron podría sugerir que se emplearon dosis de propofol superiores a las necesarias.

El 52% de los pacientes del grupo Propofol presentó apnea y el 77% desaturación, frente al 9% y 22% respectivamente del grupo Etomidato ( $p<0,001$ ). Esta elevada incidencia de eventos adversos respiratorios podría estar en relación con la dosis administrada (se emplearon dosis bajas pero no mínimas), con una velocidad de infusión de 10 segundos y definición de apnea de 20 segundos. Otro importante factor a reseñar es el uso del Fentanilo, que podría haber potenciado el efecto depresor respiratorio del Propofol.

Los pacientes del grupo Etomidato presentaron una mayor incidencia de mioclonías (40,7%), de náuseas y vómitos (27,8) y de dolor a la inyección (33,3%) respecto al grupo Propofol ( $p<0,001$ ). También el grupo Etomidato presentó más trismus (3,7% vs 0%,  $p<0,031$ ).

No se objetivaron diferencias estadísticamente significativas en cuanto a tiempos de inducción y de despertar.

Tampoco se objetivaron diferencias estadísticamente significativas cuando se compararon los valores del BIS basal, BIS mínimos y BIS al despertar entre los dos grupos. Sí se objetivó que los valores del BIS en el momento del choque fueron más elevados en el grupo E ( $p < 0,07$ ).

Ningún paciente refirió dolor o recuerdo intraoperatorio del procedimiento.

En el análisis de la puntuación media de la satisfacción del paciente se obtuvo en el grupo Propofol una media de 9,6 puntos (DE 0,9) y en el grupo E de 9,2 puntos (DE 1,5). El efecto medio absoluto fue de 0,4 (IC 95% 0,1-0,8;  $p=0,032$ ).

## **CONCLUSIONES**

De los resultados de este estudio se puede concluir que tanto el Propofol como el Etomidato pueden ser utilizados de manera segura en la sedación de la CVE. El Propofol proporciona mayor satisfacción al paciente y le protege de tener recuerdos desagradables del procedimiento pero produce más hipotensiones (sobre todo si se asocian betabloqueantes) y depresión respiratoria que el Etomidato. A su vez el Etomidato produce más efectos secundarios menores (mioclonías, náuseas y vómitos, dolor a la inyección y trismus). Hasta la fecha, ningún estudio publicado había demostrado la superioridad de uno u otro fármaco en cuanto a satisfacción del paciente se refiere.

El Propofol sería el fármaco de elección para la sedación en la CVE electiva en pacientes hemodinámicamente estables, teniendo especial cuidado en aquellos pacientes que toman beta-bloqueantes. El etomidato sigue siendo el fármaco de elección para aquellos pacientes inestables hemodinámicamente.

Con los resultados de este estudio no podemos recomendar el uso del BIS como monitor de rutina en la cardioversión eléctrica electiva.

---

**A randomized trial of the use of Propofol versus Etomidate for elective electrical cardioversion in atrial fibrillation/flutter. The bispectral index.**

Atrial fibrillation (AF) is the most common sustained cardiac arrhythmia and affects to 1-2% of the population. The prevalence of AF increases with age and is 10-15% in individuals older than 80 years of age. AF and flutter are characterized by short and self-limited episodes (paroxysmal AF) that become more frequent and sustained over time (sustained AF). AF is associated with increase mortality in both men and women. The goal treatment in these arrhythmias is to restore sinus rhythm. Electrical cardioversion (EC) is the most effective procedure for restoring normal sinus rhythm, it is a brief but painful procedure that requires deep sedation and early recovery. EC is achieved by delivering high energy as a continuous electrical shock across the heart by using two electrodes that allows a fast and homogenous depolarization of the heart in milliseconds.

Since the development of EC as a therapy for cardiac arrhythmias, there has been used a large number of drugs. Among those, propofol and etomidate are characterized by unique pharmacokinetics (fast induction, fast awakening and minimal side effects or toxicity). It has been previously described that both propofol and etomidate are safe and appropriate agents to use in sedation during EC procedures and scientific evidence does not favor the use of one versus the other.

One of the main objectives during sedation is to avoid pain and to ensure that the patient does not remember the procedure. The level of consciousness can be measured by using electroencephalographic monitors. Bispectral analysis (BIS) is the most widely used in clinical practice. BIS could provide valuable information about the level of consciousness and allow dose adjustments that would prevent under or over dosification. There is extensive literature using BIS as a way to monitor level of consciousness during general anesthesia, but there is controversy regarding its use in procedures that require only sedation.

**OBJECTIVES**

The primary objective of this study is to evaluate patient satisfaction when using propofol versus etomidate for sedation during elective EC. Secondary objectives

were to compare both drugs regarding: 1) safety (hemodynamic and respiratory complications, other possible complications); 2) induction, awakening and recovery times from anesthesia; 3) efficacy during the procedure; and 4) the depth of the anesthesia and possible detection of awareness during procedure by using BIS.

## **MATERIAL AND METHODS**

Study design is a prospective randomized study, blind to participant, conducted in a single center. Inclusion criteria were patients undergoing EC for treatment of AF or flutter at the cardiac arrhythmia unit at the Hospital Clinical San Carlos between May 2008 and December 2009. The patients were randomized allocated to propofol (0.5-1 mg/Kg) or etomidate (0.1-0.15 mg/kg). All patients were premedicated with phentanyl (0.025-0.05 mg).

Demographic and past medical history were collected. Dependent variables were blood pressure, heart rate and oxygen saturation, each of them at baseline, 5, 10 and 15 minutes after the procedure. Time to lost eyelid reflex, time to spontaneous breathing and time to response to simple commands were also recorded. BIS variables included baseline values, BIS at the time of shock, BIS at the time to response to simple commands and minimal values in each procedure. Dependent variables regarding safety were hemodynamic and respiratory complications as well as other potential complications/side effects (nausea, vomiting, myoclonus, trismus and pain during injection).

Immediately after the procedure and approximately one month after discharge patients were contacted and completed a phone interview.

## **RESULTS**

The study was approved by the ethics committee. One hundred and sixteen consecutive patients were included: 56 in the propofol group (54 completed the interview) and 54 in the etomidate group (53 completed the interview).

Demographics and medical history did not differ by treatment arm. About 60% of the patients had NYHA II/III and 50% were classified as ASA 3 or 4.

EC was effective in 91% of the patients in the propofol group and 85% in the etomidate group ( $p=0.355$ ). The first shock was effective in restoring sinus rhythm in

73% of participants in each group. The second shock was effective in 18% of patients receiving propofol and 16% in patients receiving etomidate, and 7% and 9% respectively with the third shock.

There was a decrease in blood pressure in the patients receiving propofol vs those receiving etomidate ( $p<0.001$ ). Variables associated with hypotension in participants receiving propofol were the use of betablocks (78.57% vs 21.43,  $p<0.019$ ) and the presence of apnea (57.57% vs 21.43%,  $p<0.023$ ). The higher rates of apnea in patients with hypotension could be due to overdosing of propofol.

In the patients in the propofol group 52% of the patients presented apnea and 77% desaturation versus 9% and 12% respectively in patients in the etomidate group ( $p<0.001$ ). This high incidence of adverse events could be related to the doses used (low dose but not minimal doses were used), infusion rate of 10 seconds and apnea defined as 20 seconds. Another important factor that could have contributed was the use of phentanyl.

Patients receiving etomidate presented higher rates of myoclonus (40.7%), nausea and vomiting (27.8%) and pain in the injection site (33.3%) when compared with those receiving propofol ( $p<0.001$ ). The etomidate group had higher rates of trismus (3.7% vs 0%  $p<0.001$ ).

There were not significant differences in induction and awakening times neither when comparing basal BIS values, minimal BIS values and awakening BIS values. BIS values at the time of the shock delivery was higher in patients that received etomidate ( $p<0.07$ ).

None of the patients had pain or recall of the procedure.

Patient satisfaction was 9.6 points (SD=0.9) in patients receiving propofol and 9.2 points (SD=1.5) in patients receiving etomidate. Mean effect was 0.4 (95%CI=0.1-0.8);  $p=0.032$ )

## CONCLUSIONS

This study demonstrates that propofol and etomidate may be used safely for elective cardioversion. Propofol provides higher patient satisfaction and prevents recall of anything unpleasant during the procedure but produces more respiratory events and decreases in blood pressure (especially when betablocks are used) than

etomidate. In addition, etomidate causes more side effects (myoclonus, nausea, vomiting, pain at the injection site and trismus). To date, no other study reported superiority of one drug versus the other regarding patient satisfaction.

Propofol would be the ideal drug for sedation in EC in patients without hemodynamic compromise (carefully attending those using betablocks). Etomidate remains the drug of choice for patients with hemodynamic compromise.

The results of this study do not support the routine use of BIS to monitor elective EC.

# Introducción

---

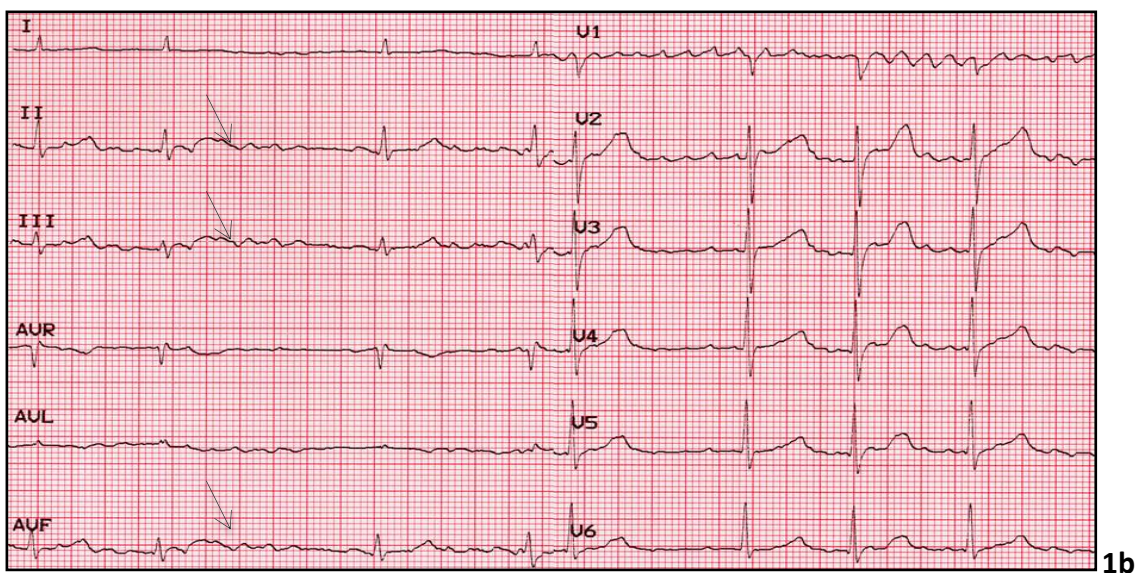
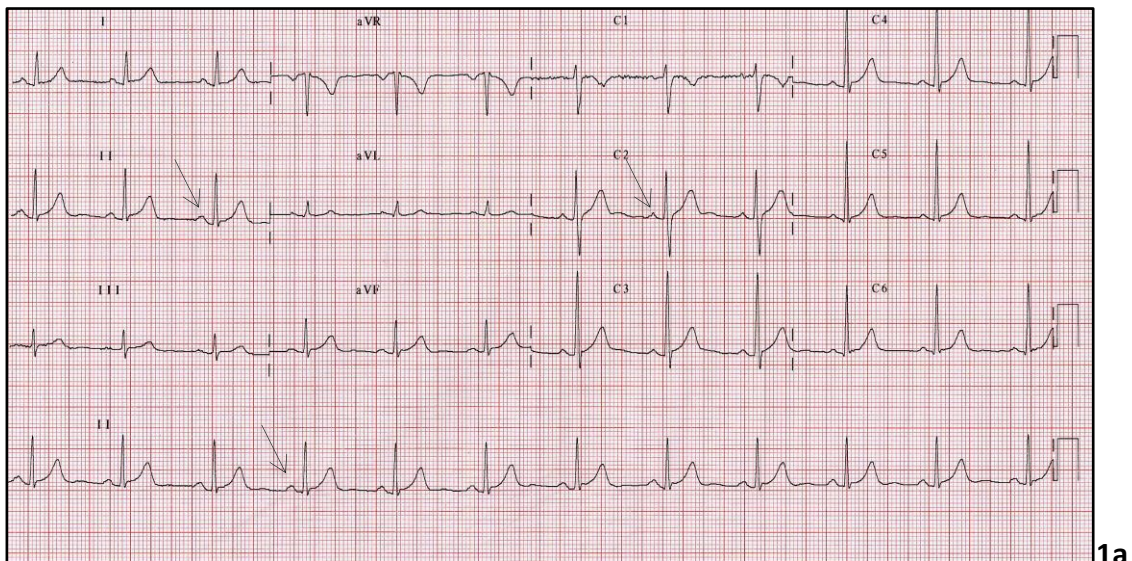




# I. La fibrilación y el flúter auricular

## 1. Definición

1.1 Fibrilación Auricular (FA). La FA se define como una arritmia supraventricular caracterizada por una activación auricular desorganizada que produce un deterioro de la función mecánica auricular. En el electrocardiograma (ECG) la FA se caracteriza por la sustitución de las ondas P normales (Fig 1a) por oscilaciones rápidas u ondas fibrilatorias (ondas "f") (Fig. 1b) que varían en forma, frecuencia y amplitud, acompañado de una respuesta ventricular irregular, generalmente rápida, siempre y cuando la conducción auriculoventricular esté conservada.



**Figura 1.** Electrocardiograma de 12 derivaciones en un paciente **(a)** con ritmo sinusal (las flechas señalan ondas P) y **(b)** con fibrilación auricular (las flechas señalan las ondas "f").

Existen diferentes formas de clasificar la fibrilación auricular, la más utilizada se basa en su forma de presentación clínica<sup>1</sup>:

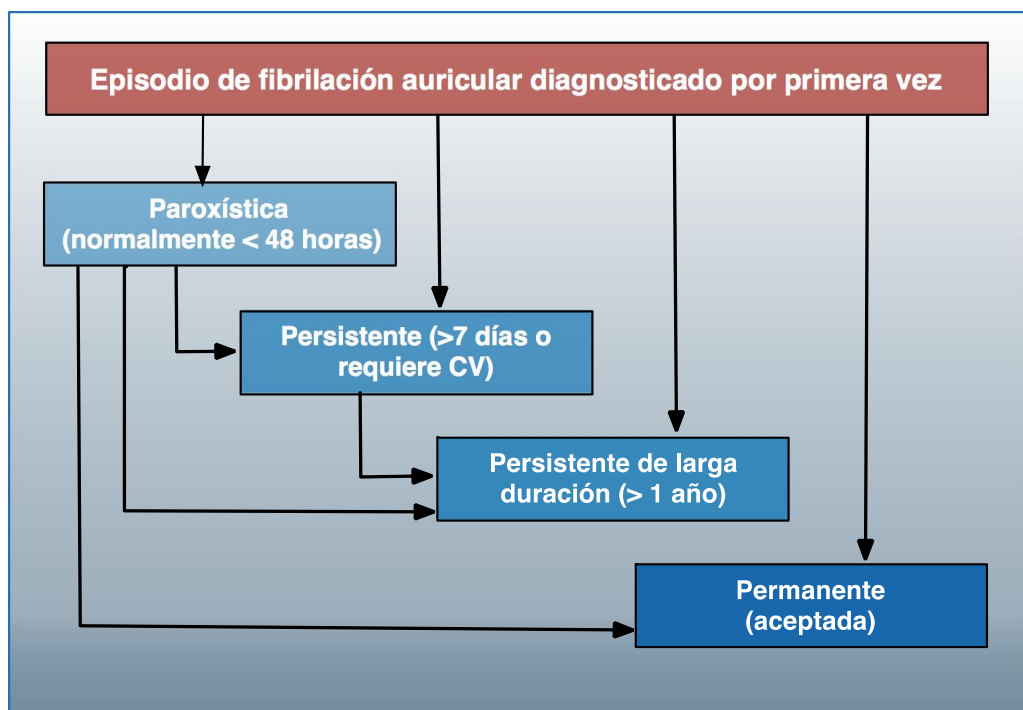
a) **FA de reciente diagnóstico**: incluye los pacientes a los que se les diagnostica FA por primera vez, independientemente de la duración de la arritmia, de la presencia de síntomas o de la severidad de éstos.

b) **FA paroxística**: consiste en episodios autolimitados de FA con una duración menor o igual a siete días. Generalmente los episodios duran menos de 48 horas.

c) **FA persistente**: incluye los episodios de FA con una duración superior a siete días o que requieren resolución mediante cardioversión (CV), farmacológica o eléctrica.

d) **FA persistente de larga evolución**: se refiere a los casos de FA cuya duración es de al menos un año o cuando se decide adoptar una estrategia de control del ritmo.

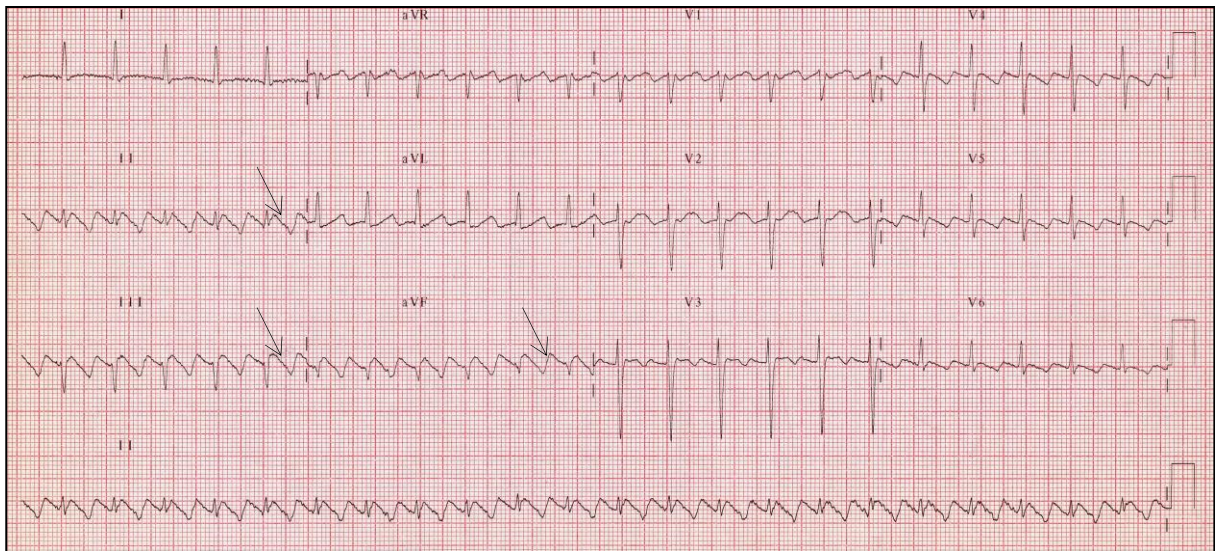
e) **FA permanente**: cuando la presencia de la arritmia es aceptada por el médico y el paciente. No se intentan estrategias para el control del ritmo, en caso de que se intentaran pasaría a llamarse “FA persistente de larga evolución”.



**Figura 2.** Clasificación de la fibrilación auricular según la Sociedad Europea de Cardiología.



**1.2. Flúter auricular (FLA).** El FLA se caracteriza por un ritmo auricular organizado que muestra en el ECG una ondulación de la línea de base, con una frecuencia característica de entre 250-350 latidos por minuto (lpm). Los estudios electrofisiológicos demuestran que bajo esta sencilla definición se engloban diferentes taquicardias que utilizan distintos circuitos de reentrada. En el caso de que los circuitos de reentrada ocupen grandes zonas del tejido auricular son denominados macrorreentradas. El FLA típico o “común” presenta la típica apariencia “en dientes de sierra” negativas en las derivaciones inferiores del ECG (II, III y aVF) y positivas en V1 (con transición negativa a V6), y es dependiente del istmo cavotricuspídeo (Fig. 3). El FLA “inverso”, “no común” o “atípico” engloba las distintas morfologías de flúter que muestran una ondulación continua de la línea de base con deflexiones de apariencia positiva o difíciles de definir que presentan mecanismos electrofisiológicos mucho más complejos<sup>2</sup>.



**Figura 3.** Electrocardiograma de 12 derivaciones en paciente con flúter auricular común con conducción aurículoventricular 2:1 (las flechas señalan las ondas en “dientes de sierra” en II, III y aVF).

## 2. Epidemiología

La FA es la arritmia cardíaca sostenida más frecuente afectando al 1-2 % de la población<sup>1,2</sup> siendo además responsable de un tercio de las hospitalizaciones por alteraciones del ritmo cardíaco<sup>1</sup>. Puede permanecer sin diagnosticar durante mucho tiempo (FA silente) y muchos pacientes con FA nunca van a acudir al hospital. Por lo tanto, la prevalencia «real» probablemente esté más cerca del 2% de la población. La

prevalencia aumenta con la edad, desde el 0,5% a los 40-50 años hasta un 5-15% a los 80 años<sup>3</sup>. Debido al envejecimiento de la población, la prevalencia de FA aumentará considerablemente en los próximos 50 años. Algo más frecuente en hombres que en mujeres, se calcula que en hombres mayores de 40 años la probabilidad de desarrollar FA a lo largo de su vida se halla en torno al 25%<sup>1-3</sup>.

La mayor parte de los estudios de epidemiología de la FA se han realizado en poblaciones norteamericanas, de los cuales el más representativo es el estudio Framingham. En dicho estudio se observó que, siendo la fibrilación auricular la arritmia más frecuente, presentaba una prevalencia del 0,4-1% en la población general que aumentaba progresivamente con la edad llegando hasta el 8% en mayores de 80 años, siendo más frecuente en hombres que en mujeres<sup>3</sup>.

En Europa se han realizado estudios epidemiológicos en población que ofrecen resultados similares a los obtenidos en el estudio Framingham. El estudio Rotterdam analizó la incidencia y prevalencia de FA en una población mayor de 55 años y a lo largo de siete años. En total se incluyeron 7.983 pacientes, la prevalencia fue del 5,5% en la población total siendo del 0,7% en el grupo de edad de 55-59 años y del 17,8% en el de 85 años o más. La tasa de incidencia en el grupo de 55-59 años fue de 1,1/1000 personas-año y ascendió a 20,7/1000 personas-año en el grupo de de 80-84 años de edad. El riesgo de desarrollar FA a lo largo de la vida fue del 23,8% en varones y del 22,2% en mujeres<sup>4</sup>.

En España se carece de estudios que nos permitan conocer con exactitud las cifras de prevalencia de fibrilación auricular en la población general. Los estudios realizados en los últimos años son limitados y en su mayoría tienen un diseño retrospectivo o transversal. El estudio CARDIOTENS, el más amplio realizado hasta la fecha, describió una prevalencia global de FA del 4,8% que aumentaba en cada década de la vida (un 1,0% en menores de 50 años, un 11,1% en individuos  $\geq 80$  años), pero incluyó a pacientes que acudían con cita a las consultas de atención primaria o de cardiología de forma consecutiva, razón por la que no puede considerarse de ámbito poblacional<sup>6</sup>.

Sólo se dispone de dos estudios poblacionales con diferentes rangos de edad. El estudio REGICOR, realizado sobre estratos de población de forma aleatorizada, apreció una prevalencia del 0,7%<sup>7</sup>. Presenta una importante limitación que consiste en la

exclusión de la población de más de 74 años, en los que precisamente la prevalencia es más elevada.

El estudio OFRECE se inició a principios de 2009 y analizó a 8.400 individuos sanos mayores de 40 años atendidos a través de consultas de Atención Primaria. Durante estos tres años, a cada persona seleccionada aleatoriamente se le realizó un electrocardiograma: un 4,2 % de los individuos estudiados presentaban fibrilación auricular (4,7 % entre los hombres y 3,9 % entre las mujeres) con prevalencias crecientes según la edad (desde 0,2 % entre los 40 y los 49 años hasta un 15,7 % a partir de los 80 años)<sup>8</sup>.

Datos recientes sugieren que la prevalencia de FA sigue aumentando, probablemente debido al envejecimiento poblacional, si bien no pueden excluirse otros factores<sup>9</sup>.

La epidemiología del FLA se conoce peor que la epidemiología de la FA. Ello es debido a que en los diferentes estudios no queda claro exactamente a que tipo de flúter se están refiriendo. Datos epidemiológicos recientes han descrito una incidencia total de 88 casos nuevos por cada 100.000 pacientes/año, siendo muy baja su incidencia por debajo de los 50 años. El riesgo es mayor en hombres que en mujeres (relación 5:2), en la edad avanzada y casos de insuficiencia cardiaca o enfermedad pulmonar obstructiva crónica<sup>10</sup>.

### **3. Fisiopatología de la fibrilación/flúter auricular**

#### **3.1 Mecanismos electrofisiológicos**

##### **3.1.1 Fibrilación auricular**

Durante el ritmo sinusal, se observa una transmisión homogénea de la actividad eléctrica originada en el nodo sinusal hacia el resto de las aurículas. La FA se ha considerado el resultado de la fragmentación de dicha actividad eléctrica auricular en múltiples frentes, de anchura y recorrido variables. En los años cincuenta se defendió un origen focal de la FA, con células capaces de descargar impulsos eléctricos a altas frecuencias. La fragmentación de la activación sería debida a la incapacidad del miocardio auricular para conducir el impulso eléctrico homogéneamente a frecuencias

muy altas<sup>11</sup>. La conducción de los impulsos se encontraría con zonas de refractariedad y anisotropía que producirían bloqueos funcionales de localización variable, fragmentando la activación en múltiples frentes u ondas (conducción fibrilatoria). Esta hipótesis del origen focal de la FA, fue desplazada poco después por la hipótesis de la reentrada autosostenida de múltiples ondas enunciada por Moe<sup>12</sup> et al y confirmada por Allessie<sup>25</sup> en 1985 por medio de la cartografía endocárdica auricular. Según esta hipótesis, la FA consistiría en una reentrada caótica con múltiples frentes activos simultáneamente. Estos frentes se mantendrían de manera indefinida siempre que la superficie en la que se desarrollaran (órgano o preparación) fuera suficientemente grande, el período refractario corto y desigual (dispersión del período refractario), y que la velocidad de conducción fuera lenta. Así, una gran masa atrial, con un período refractario corto y una conducción retardada aumentaría el número de ondas, favoreciendo el mantenimiento de la FA. Varios estudios posteriores, demostraron que el miocardio de los pacientes con FA presentaba estas características, lo que puso de manifiesto la coexistencia de un sustrato anatómico y electrofisiológico en el mecanismo de perpetuación de la FA.

Pero lo que parecía tan claro experimentalmente, no resultó tan sencillo cuando se estudiaron corazones humanos. Los estudios de la activación auricular durante FA en el hombre han demostrado siempre una complejidad notable lo que ha hecho muy difícil una definición incluso por medio de registros intracavitarios. En 1978, Wells<sup>13</sup> et al, publicaron un estudio en pacientes con FA tras una cirugía cardiaca, por medio de electrodos suturados en un punto del «epicardio auricular». Los intervalos entre electrogramas iban desde muy organizados, con espacios isoeléctricos bien definidos entre los electrogramas (1/3 de los casos), a registros completamente desorganizados en los que era imposible definir electrogramas individuales lo que suponía una gran dificultad de interpretación<sup>13</sup>. En 1992, Schuessler<sup>14</sup> et al, demostraron en perros que una reentrada localizada podía provocar una activación irregular (fibrilatoria) de las aurículas, indistinguible de la FA si no se realizaba una cartografía exquisitamente detallada del punto de origen de la activación<sup>13</sup>.

Esta última hipótesis focal de la fibrilación auricular se vio reforzada por los trabajos de Haïssaguerre<sup>18</sup> et al, en Burdeos, confirmados posteriormente por múltiples autores. Todos ellos, coincidieron en observar que determinadas formas de FA podían ser "abolidas" utilizando radiofrecuencia en el interior de las venas pulmonares, lo que sugería la existencia de descargas eléctricas muy rápidas desde el interior de las mismas. Posteriormente, estudios histológicos han demostrado efectivamente, la existencia de evaginaciones de miocardio auricular hacia el interior de las venas pulmonares<sup>17</sup>. Estas prolongaciones del miocardio auricular tienen la capacidad de generar actividad eléctrica ectópica. Dado que el periodo refractario del miocardio de las venas pulmonares es más corto que el del miocardio auricular y debido al cambio brusco en la orientación de las fibras musculares en las venas, los focos ectópicos de venas pulmonares tienen capacidad de iniciar y perpetuar la arritmia. Así, la ablación de los focos cercanos al ostium de las venas, puede no sólo alargar el periodo refractario en la FA, sino en algunos casos conseguir la reversión a ritmo sinusal. Pero no en todos los casos el origen de la FA está en las venas pulmonares. Se han localizado focos ectópicos también en la vena cava superior, en el ligamento de Marshall, en la crista terminalis, en la pared libre posterior izquierda y en el seno coronario<sup>18-20</sup>.

Por desgracia, en pacientes con FA persistente o incluso en algunos con FA paroxística, la arritmia persiste a pesar de aislarse las venas pulmonares. Esto pone de manifiesto la importancia que pueden tener otros mecanismos coexistentes para perpetuarla. Recientemente el grupo de Jalife<sup>21</sup> ha demostrado, por medio de mapeo óptico en ovejas, la existencia de rotores y cómo un rotor estable puede ser un mantenedor de la FA. Estos rotores, verdaderos huracanes eléctricos, se localizan principalmente en la aurícula izquierda, mientras que la aurícula derecha podría activarse pasivamente, por la aparición de líneas o zonas de bloqueo ante las altas frecuencias de activación.

Todas estas investigaciones se pueden resumir en que el comienzo y el mantenimiento de la fibrilación auricular requieren de un evento desencadenante (que pueden ser los focos de descargas rápidas generalmente localizados en la cercanía de las venas pulmonares) y de un sustrato anatómico y eléctrico favorable.



En el caso de la FA evolucionada, la situación es mucho más compleja y mecanismos focales se combinan con la propagación de ondas múltiples. Ambos mecanismos no son excluyentes y pueden coexistir en un mismo paciente. Se ha demostrado que el período refractario auricular se va acortando a medida que se mantiene la FA. A este proceso se le denomina remodelado eléctrico. Dicho de otra forma, la FA favorece el mantenimiento de la FA. Se puede comenzar una FA “focal” y, si la arritmia se mantiene, acabar transformándose en una FA permanente con enfermedad auricular eléctrica y tisular. Por qué unos pacientes evolucionan más rápido y otros más lentamente, es algo que se desconoce<sup>22-23</sup>.

### 3.1.2 Flúter auricular

Como ya se ha comentado previamente, el FLA se define clásicamente como una arritmia auricular organizada con una frecuencia típica de entre 250-350 lpm. El FLA típico o “común” es aquel que presenta en el ECG oscilaciones de la línea de base negativas en cara inferior (II, III y aVF) y positivas en V1 que corresponden al circuito con giro “antihorario” típico y que utiliza obligatoriamente el istmo cavotricuspídeo como parte del circuito. El FLA atípico o “no común” presenta diferentes morfologías con circuitos más complejos y difíciles de definir.

a) **Flúter típico:** el mapeo endocárdico ha establecido la presencia de un mecanismo de macrorreentrada en aurícula derecha como base de esta arritmia siendo éste el mecanismo más frecuente de las taquicardias macrorreentrantes auriculares (75-80%)<sup>24,25</sup>. El frente de activación realiza un giro antihorario alrededor del anillo tricúspide con un paso obligado por el istmo cavotricuspídeo.

El mismo circuito descrito para el FLA común puede ser utilizado al revés con giro “horario” alrededor del anillo tricúspide, descendiendo por el septo interauricular y ascendiendo por la cara anterolateral. Es un patrón menos frecuente desde el punto de vista clínico (10:1) y parece que el giro del circuito pudiera estar relacionado con las características anisotrópicas de la crista terminalis<sup>26</sup>. Desconocemos las causas del flúter, ya que las estructuras que lo soportan están presentes en todos los corazones. La anatomía de las aurículas en pacientes con flúter está poco estudiada, pero parece que pudiera estar relacionado con la dilatación de la aurícula derecha.

El FLA y la FA pueden presentarse íntimamente relacionados en la clínica. Por un lado el flúter puede ser iniciador de FA, por otro, los mismos focos ectópicos iniciadores de la FA paroxística pueden ser causa de flúter. También se conoce la aparición de FLA como consecuencia del uso de fármacos antiarrítmicos para tratar la FA<sup>27</sup>. Aunque esto es más frecuente con fármacos como la flecainida o propafenona (razón por la cual se ha llamado a este flúter IC) también la amiodarona puede producirlo.

b) **Flúter atípico o taquicardia macroreentrante atípica:** estas arritmias atípicas suelen dar patrones atípicos en el electrocardiograma, ya sea en forma de ondulación continua de la línea de base o bien con el patrón típico de taquicardia auricular con ondas P auriculares separadas por línea de base isoeletrica. Son taquicardias que se originan por macrorreentradas en ambas aurículas, donde la activación gira en torno a obstáculos orgánicos y/o funcionales. Un ejemplo típico de estas arritmias sucede en pacientes sometidos a cirugía cardiaca con atriotomías, como en la derivación de Fontan, la derivación auricular en la trasposición de los grandes vasos, el cierre de una comunicación auricular o ventricular, o en cualquier reparación valvular en que se realice atriotomía, e incluso en pacientes sometidos a ablación de fibrilación auricular<sup>28</sup>.

## 3.2 Factores coadyuvantes

### 3.2.1 Sistema nervioso autónomo

El sistema nervioso autónomo juega un papel importante en los mecanismos que inician la FA, ya sea por predominio de la influencia vagal o adrenérgica. Los ganglios que contienen fibras simpáticas y parasimpáticas se encuentran agrupados en la pared posterior de la aurícula izquierda cerca de la desembocadura de las venas pulmonares, de la vena cava superior y del seno coronario. La FA desencadenada por influencia vagal, es la forma más común y el mecanismo estaría relacionado con el acortamiento del periodo refractario auricular producido por la acetilcolina. En estos casos, los fármacos bloqueantes adrenérgicos o la digital pueden favorecer las recurrencias de FA. En modelos animales se ha observado, que la denervación vagal de la aurícula previene el desarrollo de FA. Algunos estudios sugieren que la denervación

vagal, producto de la destrucción de ganglios parasimpáticos mediante la aplicación de radiofrecuencia en torno a las venas pulmonares, podría ser uno de los mecanismos que hacen efectiva la ablación de FA<sup>29</sup>.

### 3.2.2 Sistema renina-angiotensina-aldosterona

Los fármacos inhibidores del sistema renina-angiotensina-aldosterona, solos o en combinación con otras terapias, pueden favorecer la reversión del remodelado eléctrico y por tanto el mantenimiento del ritmo sinusal en pacientes con FA<sup>30</sup>. Los mecanismos implicados serían varios: cambios hemodinámicos (menor presión auricular y menor estrés sobre la pared), prevención de remodelado estructural (fibrosis, dilatación e hipertrofia), inhibición de la activación neurohumoral, reducción de la presión sanguínea, prevención o mejora de la insuficiencia cardiaca y prevención de la hipokaliemia.

### 3.2.3 Inflamación y fibrosis

La inflamación y el estrés oxidativo parecen también estar involucrados en la génesis de la FA. Los niveles de Proteína C reactiva, un marcador de inflamación sistémica, son mayores en pacientes con arritmias auriculares que en individuos sin alteraciones del ritmo, siendo más elevados en aquellos con FA persistente que en los que padecían FA paroxística. Otros factores potencialmente involucrados en el inicio o mantenimiento de la FA son la isquemia atrial, la dilatación atrial, la conducción anisotrópica y cambios estructurales asociados a la edad<sup>31</sup>.

## 3.3 Cambios morfológicos y funcionales de las aurículas

Los cambios anatomopatológicos más frecuentemente encontrados en los pacientes con FA son la fibrosis y la pérdida de masa miocárdica atrial. Ello condiciona un lento pero progresivo proceso de remodelado estructural caracterizado por la proliferación y diferenciación de fibroblastos en miofibroblastos, por alteraciones en los miocitos (apoptosis, necrosis, dediferenciación) y por la fibrosis. La FA mantenida altera la función contráctil de la aurícula. En los casos de FA persistente, la función contráctil normal puede no recuperarse hasta varios días o semanas tras la restauración del ritmo sinusal, lo cual tiene una implicación importante en cuanto a la duración del tratamiento anticoagulante tras la cardioversión<sup>32</sup>. La FA produce

dilatación auricular secundaria a la disminución de su contractilidad y al aumento de su distensibilidad, fundamentalmente debido al aumento de la matriz extracelular y a la alteración de los miocitos.

### 3.4 Patología asociada a fibrilación/flúter auricular

#### 3.4.1 Causas potencialmente reversibles

Las causas del flúter y de la fibrilación auricular son muy parecidas. Cualquiera de las dos arritmias, pueden estar en relación con una causa aguda y temporal entre las que se encuentran la ingesta de alcohol, cirugía (fundamentalmente cardiaca o torácica), infarto de miocardio, pericarditis, miocarditis, enfermedades metabólicas (sobre todo el hipertiroidismo) y enfermedades pulmonares como el tromboembolismo pulmonar<sup>1</sup>.

La FA y el FLA más raramente, pueden ser secundarias a otras taquiarritmias como síndrome de Wolf-Parkinson-White o taquicardias por reentrada del nodo auriculoventricular<sup>33</sup>. El tratamiento de estas arritmias puede reducir o eliminar las recurrencias del FLA y de la FA.

#### 3.4.2 Patología cardiovascular asociada

La FA y el FLA se asocian a múltiples condiciones cardiovasculares que contribuyen a iniciar y/o perpetuar las arritmias.

a) **Insuficiencia cardiaca:** está presente en un 30 % de los pacientes con FA<sup>5</sup>. A su vez, de un 30 a un 40 % de los pacientes con insuficiencia cardiaca padecen FA<sup>1</sup>. Así, la insuficiencia cardiaca puede ser al mismo tiempo causa de FA (por aumento de la presión auricular o disfunción valvular secundaria) y consecuencia de la arritmia (como por ejemplo, por taquimiocardiopatía o por descompensación en un episodio agudo de FA).

b) **Enfermedad valvular:** está presente en aproximadamente el 30 % de los pacientes con FA<sup>1</sup>. La FA causada por distensión de la aurícula izquierda es una manifestación temprana de la estenosis y/o de la insuficiencia mitral. La FA aparece en fases más avanzadas de la enfermedad valvular aórtica, cuando la dilatación del ventrículo izquierdo y el aumento de la presión telediastólica producen alteraciones en

la función auricular. El FLA es más frecuente cuando existe afectación de cavidades derechas por afectación hemodinámica directa o secundariamente por la existencia de hipertensión pulmonar.

c) **Miocardiopatía:** las miocardiopatías dilatada, hipertrófica y restrictiva, y las enfermedades cardíacas primarias por disfunción eléctrica (canalopatías), conllevan mayor riesgo de padecer FA, especialmente en pacientes jóvenes.

d) **Defectos cardíacos congénitos:** el riesgo de padecer FA está aumentado en pacientes con ventrículos únicos o tras una cirugía por transposición de las grandes arterias y está presente en un 10-15 % de los casos de defectos en el septo interauricular<sup>1</sup>.

f) **Enfermedad coronaria:** está presente en aproximadamente un 20% de los pacientes con FA.

g) **Taquimiocardiopatía:** se caracteriza por la existencia de disfunción del ventrículo izquierdo con una frecuencia ventricular rápida en ausencia de enfermedad cardíaca estructural. La función ventricular mejora o se normaliza al conseguir un adecuado control de frecuencia o la reversión a ritmo sinusal.

#### 3.4.3 Otras patologías asociadas

a) **Obesidad:** es un factor de riesgo importante para el desarrollo de FA estando presente en un 25 % de los casos<sup>34</sup>. El riesgo parece venir condicionado por la dilatación de la aurícula izquierda, mayor según aumenta el índice de masa corporal.

b) **Disfunción tiroidea:** puede ser, por sí misma, causa de FA, aunque recientemente se ha encontrado una prevalencia baja de hipertiroidismo e hipotiroidismo en pacientes con estas arritmias<sup>35</sup>.

c) **Diabetes mellitus:** está presente en un 20 % de los pacientes con FA y puede contribuir al daño auricular<sup>1</sup>.

d) **Enfermedad pulmonar obstructiva crónica:** está presente en un 10-15 % de los pacientes con FA, y posiblemente sea más un factor de riesgo cardiovascular en general, que un factor predisponente para padecer FA. Por el contrario esta patología sí que parece propiciar el FLA probablemente como consecuencia de la dilatación de cavidades derechas<sup>1</sup>.

e) **Síndrome de apnea del sueño:** especialmente en asociación con hipertensión, diabetes mellitus y enfermedad cardíaca estructural. Podría contribuir como

mecanismo fisiopatológico del flúter y de la fibrilación auricular por el aumento de la presión y de tamaño de la aurícula que la apnea induce así como por alteraciones del sistema nervioso autónomo<sup>1</sup>.

g) **Enfermedad renal crónica:** está presente en un 10-15 % de los pacientes con FA. El fallo renal puede incrementar el riesgo de complicaciones cardiovasculares relacionadas con la FA<sup>1</sup>.

h) **Envejecimiento:** aumenta la probabilidad de padecer FA. Entre los factores asociados se encuentran la degeneración del miocardio auricular y la presencia de fibrosis a dicho nivel.

i) **Hipertensión arterial:** es un factor de riesgo tanto para la aparición de FA como para las complicaciones asociadas, tales como el ictus y la enfermedad tromboembólica. En el registro de pacientes con FA que Nabauer y cols. realizaron en Alemania (9582 pacientes), aproximadamente un 70 % presentaba hipertensión arterial<sup>35</sup>. Nieuwlaat y cols. evaluaron 5333 pacientes con FA, la mayoría procedentes de países mediterráneos, presentando hipertensión arterial entre el 62 y 66 % según el tipo de FA<sup>5</sup>. En ambos estudios la hipertensión arterial fue la condición médica más prevalente asociada a la FA.

### 3.5 Predisposición genética

La FA tiene un componente familiar, especialmente la FA que afecta a pacientes jóvenes. Este aspecto no se ha estudiado en el FLA. Si bien la FA es a menudo la manifestación eléctrica de una enfermedad cardíaca subyacente, en un 10-36 % de los casos, según las series, no se identifica ninguna causa aparente, circunstancia que se conoce como FA “aislada”. Dentro de la FA aislada se sitúan las formas familiares de la enfermedad cuyas principales características son la base genética y la ausencia de cardiopatía concomitante<sup>36</sup>. Formas familiares de FA se han asociado con distintas mutaciones genéticas que condicionan disfunción de canales de sodio o potasio.

## 4. Clínica de la fibrilación/flúter auricular

La repercusión clínica del flúter y de la FA depende de la percepción de la arritmia por el propio paciente, de la repercusión anterógrada y retrógrada de los cambios hemodinámicos y de la génesis de trombos. Los síntomas dependen fundamentalmente de la respuesta ventricular y de la existencia de cardiopatía estructural. Las frecuencias rápidas se asocian a clínica de palpitaciones, mareos, disnea, debilidad, síncope, o inestabilidad clínica.

### 4.1 Cambios hemodinámicos

La pérdida de la contracción auricular, las frecuencias ventriculares altas y la irregularidad de la respuesta ventricular favorecen una disminución del flujo sanguíneo miocárdico que afecta a la función hemodinámica. La pérdida brusca de la función contráctil coordinada de la aurícula al instaurarse la FA, reduce el gasto cardiaco en un 5-15 %. Este efecto es más pronunciado en los pacientes que tienen una distensibilidad ventricular reducida (estenosis mitral, hipertensión, miocardiopatía hipertrófica o miocardiopatía restrictiva). En ellos, la contracción auricular contribuye significativamente al llenado ventricular y su ausencia puede precipitar insuficiencia cardiaca<sup>1</sup>.

Frecuencias ventriculares rápidas limitan el llenado ventricular debido al acortamiento de la duración de la diástole. La elevación persistente de frecuencias ventriculares por encima de 120-130 latidos por minuto puede conducir a una taquimiocardiopatía ventricular. La reducción de la frecuencia cardiaca en estos casos puede restaurar la función ventricular normal y prevenir la potencial dilatación auricular. En los pacientes con FA sin vías accesorias, el nodo auriculoventricular normal actúa como un filtro en la transmisión eléctrica para evitar frecuencias ventriculares altas. Un aumento del tono vagal aumentará el periodo refractario del nodo auriculoventricular y por tanto reducirá la frecuencia ventricular. Un aumento del tono simpático tendrá el efecto contrario. Por tanto, las fluctuaciones del sistema autónomo en los pacientes con FA explican las variaciones de respuesta ventricular en un mismo individuo, siendo la frecuencia ventricular baja durante el sueño y muy alta durante el ejercicio físico. Los pacientes con vías accesorias pueden desarrollar

frecuencias ventriculares elevadas durante FA, ya que las vías accesorias carecen de la “función de filtro” del nodo auriculoventricular. En algunos casos las vías accesorias tienen unos periodos refractarios tan cortos que si el paciente sufre una taquiarritmia auricular muy rápida, como un FLA o una FA, puede morir súbitamente por fibrilación ventricular. La irregularidad en la respuesta ventricular contribuirá también a disminuir el gasto cardiaco por medio de la fluctuación en los intervalos RR, que condicionan una gran variabilidad en el llenado ventricular y en el volumen de eyección sistólica, produciendo a menudo latidos hemodinámicamente ineficaces<sup>1</sup>.

El flujo sanguíneo miocárdico está determinado por la presencia de enfermedad coronaria obstructiva, por la diferencia entre la presión telediastólica del ventrículo izquierdo y diastólica aórtica (presión de perfusión miocárdica), por la resistencia vascular coronaria y por la duración de la diástole. La FA puede afectar a todos estos factores. Un ritmo ventricular irregular se asocia con disminución en el flujo coronario en comparación con un ritmo regular a la misma frecuencia. Estudios en animales han corroborado que la disminución del flujo coronario producido por FA inducida experimentalmente se relaciona con un aumento de la resistencia vascular coronaria mediada por la activación simpática a través de receptores alfa-adrenérgicos, siendo menos pronunciada cuando el ritmo atrial es regular, a la misma frecuencia ventricular. De la misma manera, se ha observado que el flujo sanguíneo coronario es menor durante FA que durante ritmo sinusal, incluso en pacientes con arterias coronarias angiográficamente normales. En pacientes con enfermedad coronaria, en los que la vasodilatación compensatoria está limitada, la reducción del flujo relacionada con los episodios de FA puede condicionar la aparición de angina.

## 4.2 Formación de trombos

Aunque el ictus isquémico y la oclusión arterial sistémica en la FA se atribuyen normalmente a embolias de trombos formados en la aurícula izquierda, la patogénesis del tromboembolismo es compleja. Se ha descrito que hasta un 25 % de los ictus en pacientes con FA pueden ser debidos a enfermedad cerebrovascular intrínseca, a otras causas cardiacas de embolismo o a patología ateromatosa en la aorta proximal<sup>37</sup>. Entre



los mecanismos fisiopatológicos involucrados en la génesis del tromboembolismo en los pacientes con FA se encuentran:

a) **Estasis auricular:** varios estudios realizados con ecocardiografía transesofágica han demostrado una disminución en las velocidades del flujo a nivel de la orejuela izquierda. La presencia del signo de contraste espontáneo en la aurícula izquierda en el estudio ecográfico es un indicador indirecto de flujo lento y estasis en esa cavidad. La estasis del flujo favorece la formación de trombos<sup>38</sup>.

b) **Alteraciones endocárdicas:** la progresiva dilatación auricular y la infiltración fibroelástica de la matriz extracelular contribuyen a la producción de daño endotelial que estimulará una respuesta inflamatoria, con activación de factores procoagulantes<sup>1</sup>.

c) **Estado de hipercoagulabilidad:** en múltiples estudios se ha descrito elevación de marcadores bioquímicos de coagulación y de activación plaquetaria en los pacientes con FA que refleja un estado sistémico de hipercoagulabilidad. Tanto en pacientes con FA paroxística como con FA persistente se han observado niveles sistémicos elevados de fibrinógeno y de dímeros-D, indicando trombogénesis intravascular activa<sup>38</sup>.

## 5. Pronóstico de la FA y del FLA

La FA y el FLA suelen progresar de episodios cortos y aislados a episodios de mayor duración y frecuencia. Con el tiempo, muchos pacientes desarrollarán arritmia permanente. Sólo una pequeña proporción de pacientes (2-3%) mantendrán una FA paroxística durante décadas. La distribución de los episodios de FA paroxística no es aleatoria sino que suele agruparse en el tiempo<sup>39</sup>.

Los pacientes con FA presentan una menor supervivencia que los pacientes sin FA, con un riesgo de muerte aumentado de 1,5 en hombres y 1,9 en mujeres<sup>40</sup>. Según el estudio Framingham las causas de mortalidad más frecuentes fueron insuficiencia cardiaca congestiva, accidente cerebrovascular y muerte de origen cardiovascular. La insuficiencia cardiaca favorece el FLA y la FA y éstas agravan la insuficiencia cardiaca. Los individuos con alguna de estas dos condiciones que se complica con la otra, tienen peor pronóstico<sup>40</sup>. El pronóstico del FLA a largo plazo no es bien conocido, sin embargo

datos epidemiológicos recientes sugieren que el FLA es un predictor de muerte en el seguimiento a largo plazo, si bien con tasas menores que la FA, y que el diagnóstico temprano seguido de terapia específica, podría mejorar la supervivencia a largo plazo. El pronóstico en otras formas de taquicardia por macroreentrada distintas del FLA común, como las secundarias a una cicatriz o las que proceden de aurícula izquierda se verá influido por la cardiopatía subyacente que suele acompañarlas.

Los pacientes con estas arritmias tienen un mayor riesgo de hospitalizaciones: el síndrome coronario agudo, el empeoramiento de la insuficiencia cardíaca, las complicaciones tromboembólicas y el manejo de episodios de arritmia aguda son los motivos principales de ingreso en estos pacientes<sup>1</sup>.

La FA y el FLA son factores de riesgo independientes para presentar un accidente cerebrovascular<sup>1,2</sup>. La probabilidad de ictus isquémico en pacientes con FA no valvular es de dos a siete veces mayor que los individuos sin FA. Aproximadamente uno de cada cinco ictus se deben a FA y su incidencia se incrementa con la edad. En el estudio Framingham, el riesgo anual de ictus atribuible a FA fue de 1,5 % en pacientes de 50 a 59 años y del 23,5 % en pacientes de 80 a 89 años<sup>41</sup>. La denominada FA “silente” (paroxística y asintomática) puede ser causa de ictus considerados como “criptogénicos”. El ACV es de peor pronóstico si el paciente tiene FA previamente.

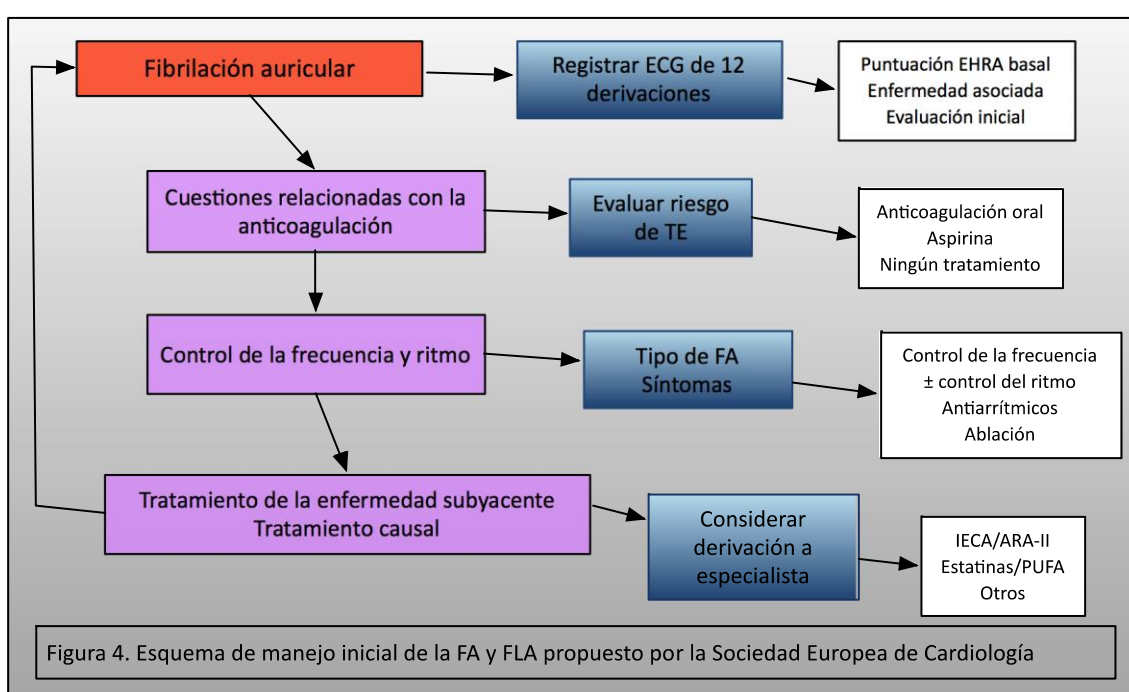
La disfunción cognitiva y la demencia vascular pueden deberse también a eventos embólicos asintomáticos en pacientes con FA.

Calidad de vida: los pacientes con FA tienen una disminución significativa de la calidad de vida en comparación con controles sanos, con la población general y con pacientes con enfermedad coronaria en ritmo sinusal.

Respecto al FLA el riesgo de accidente cerebrovascular asociado al flúter se ha demostrado similar al riesgo observado en FA, por lo que la tromboprofilaxis debe seguir las mismas guías que la FA<sup>1</sup>.

## 6. Tratamiento

Recientemente se han actualizado las recomendaciones de tratamiento para la fibrilación y el flúter auricular<sup>1</sup>. Estas se pueden resumir en 4 pasos: 1) realizar un diagnóstico ECG lo más fiable posible e intentar encontrar y controlar causas precipitantes; 2) valorar riesgo trombótico; 3) Decidir si intentar luchar por recuperar y mantener el ritmo sinusal y 4) tratar la enfermedad subyacente. Aunque gran parte de las estrategias son comunes para el FLA y la FA, algunas particularidades se detallan por separado.



ECG: electrocardiograma, EHRA: European Heart Rhythm Association, TE: tromboembolismo, PUFA: ácidos grasos poliinsaturados, FA: fibrilación auricular, FLA: flúter auricular

### 6.1 Tratamiento de la fibrilación auricular

#### 6.1.1 Valoración inicial del paciente

Dentro de la valoración inicial cabe destacar la realización de aquellas pruebas que nos permitan descartar factores precipitantes de la aparición de la arritmia o de su perpetuación.

- Historia clínica detallada. El conocer si las palpitaciones fueron rítmicas o no al inicio puede indicar la existencia de taquicardias precipitantes.

- b) Analítica. Dirigida a descartar anemia, alteraciones iónicas, disfunción renal e hipertiroidismo.
- c) Ecocardiografía. Importante para descartar patología cardíaca subyacente. Ecocardiografía de estrés. Especialmente indicada si se sospecha patología coronaria de base.
- d) Angiografía coronaria. En aquellos pacientes con disfunción del ventrículo izquierdo y/o signos de isquemia miocárdica.
- e) Otras. Sedimento de orina, para descartar proteinuria, control de la tensión arterial y control de la glucemia. En la actualidad se está empezando a utilizar la resonancia magnética para conocer el grado de fibrosis auricular y también la anatomía de las venas pulmonares.

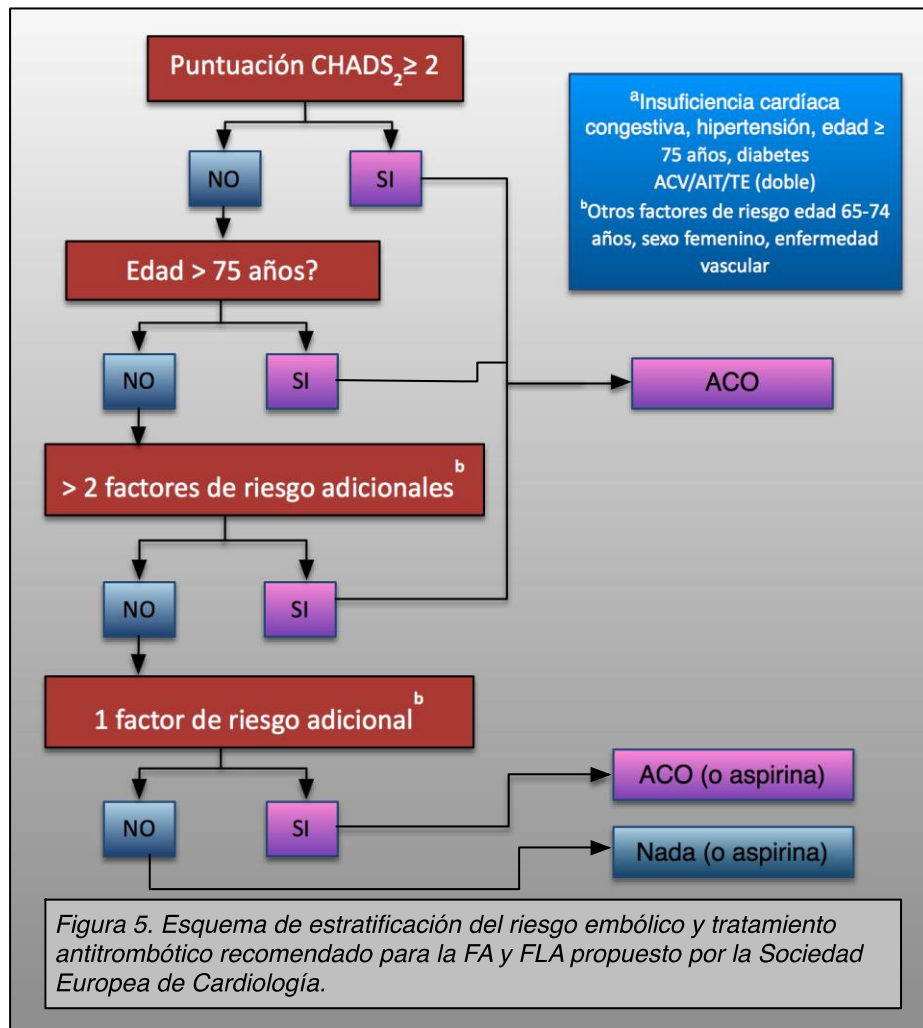
#### 6.1.2 Anticoagulación

En presencia de factores de riesgo embólico, se debe considerar que los pacientes con arritmias paroxísticas tienen un riesgo de ictus similar a los pacientes con episodios persistentes<sup>1</sup>.

Basándose en los diferentes estudios epidemiológicos se han publicado varios esquemas de riesgo de ictus para la práctica clínica<sup>42</sup>. Uno de los más utilizados es el llamado **CHADS<sub>2</sub>** (Cardiac failure, **H**ypertension, **A**ge, **D**iabetes, **S**troke)\*, basado en un sistema de puntos en el que se asignan dos puntos si existe historia previa de ictus o accidente isquémico transitorio (AIT) y un punto por cada uno del resto de los factores, que son: edad mayor de 75 años, hipertensión, diabetes o insuficiencia cardíaca reciente. Así, un resultado de 0 equivale a bajo riesgo, de 1-2 a riesgo moderado y de >2 a alto riesgo. Debido a que este esquema no recogía factores que hoy día se consideran relevantes para el riesgo de ictus, se ha publicado un nuevo esquema, el **CHA<sub>2</sub>DS<sub>2</sub>-VAS<sub>c</sub>** [Congestive heart failure, **H**ypertension, **A**ge ≥75 (doubled), **D**iabetes, **S**troke (doubled), **V**ascular disease, **A**ge 65-74, and **S**ex category (female)], en el que además de los parámetros anteriores se tienen en cuenta también el sexo y la presencia de enfermedad vascular<sup>42</sup>.

---

\* Insuficiencia cardíaca, hipertensión, edad, diabetes, ictus.



ACO: anticoagulación oral.

En el **CHA<sub>2</sub>DS<sub>2</sub>-VAS<sub>c</sub>** se asignan dos puntos si existe historia de ictus o AIT o si la edad es igual o superior a 75 años y un punto a cada uno del resto de factores, es decir, edad entre 65 y 74 años, hipertensión, diabetes, insuficiencia cardíaca reciente, enfermedad vascular (infarto de miocardio, placa compleja aórtica o patología arterial periférica, incluyendo revascularización previa, amputación o evidencia angiográfica) y al sexo femenino. Este nuevo esquema considera factores de riesgo adicionales que pueden influir en la decisión de anticoagular o no. Así, una puntuación, según el esquema CHA<sub>2</sub>DS<sub>2</sub>-VAS<sub>c</sub>, igual o superior a 2, es indicación de realizar trombopprofilaxis con anticoagulantes orales, como los antagonistas de la vitamina K, con la dosis ajustada para conseguir un INR (International Normalized Ratio) de entre 2 y 3. Si la puntuación es de 1, se puede optar entre anticoagulación oral y aspirina (75-325 mg diarios), aunque según las últimas guías de manejo de la FA se prefiere la anticoagulación oral. Si la puntuación es 0, se puede optar por pautar aspirina (75-325

mg diarios), o no realizar tromboprolifaxis, siendo más recomendada esta actitud en las guías referidas<sup>1</sup>.

Existen esquemas que, también basados en un sistema de puntos, valoran el riesgo de sangrado en los pacientes con FA susceptibles de ser sometidos a tratamiento antitrombótico como el HAS-BLED [**H**ypertension, **A**bnormal renal/liver function, **S**troke, **B**leeding history or predisposition, **L**abile INR, **E**lderly (>65), **D**rugs/alcohol concomitantly)<sup>†</sup>. Cuando el riesgo cuantificado es alto se deben tener especiales precauciones y un control exhaustivo en estos pacientes, tanto si se les prescribe anticoagulación oral como aspirina<sup>1</sup>.

Letra	Característica clínica*	Puntos
H	Hipertensión	1
A	Función renal y hepática alteradas (un punto cada una)	1 o 2
S	Accidente cerebrovascular	1
B	Sangrado	1
L	INR lábil	1
E	Edad avanzada (> 65 años)	1
D	Fármacos o alcohol (un punto cada uno)	1 o 2
		Máximo 9 puntos

**Figura 6:** Factores de riesgo hemorrágico en pacientes tomando anticoagulantes

Una vez tomada la decisión de anticoagular, es necesario elegir el anticoagulante. En los últimos años se han estudiado fármacos que actúan antagonizando directamente la trombina (dabigatrán) o el factor Xa de la cascada de la coagulación (rivaroxabán y apixabán). Los resultados clínicos de estos estudios han resultado muy positivos con mejores tasas de prevención de embolias y disminución de sangrados, comparados con la warfarina. Dadas las ventajas de estos nuevos fármacos en cuanto a su facilidad de administración, menos interacciones y no necesidad de controles, es probable que en los próximos años se observe una mucho mayor utilización de los mismos<sup>43</sup>.

### 6.1.3 Control de la frecuencia cardíaca

Los pacientes con una respuesta ventricular rápida a menudo requieren control relativamente urgente de la frecuencia ventricular. En pacientes estables, esto puede

<sup>†</sup> Hipertensión, disfunción renal/hepática, ictus, historia previa de sangrado, INR lábil, anciano (>65), consumo drogas/alcohol).

realizarse mediante la administración oral de betabloqueantes o antagonistas de los canales de calcio. En los pacientes severamente comprometidos habrá que valorar individualmente la administración intravenosa de betabloqueantes, calcioantagonistas y/o digoxina para enlentecer la conducción del nodo auriculoventricular o proceder a una cardioversión eléctrica. En el momento agudo, el objetivo es conseguir una frecuencia ventricular de 80-100 latidos por minuto. En determinados pacientes, especialmente en aquellos con una función ventricular izquierda muy deprimida, puede utilizarse amiodarona<sup>1</sup>.

#### 6.1.4 Control del ritmo cardíaco

##### 6.1.4.1 Cardioversión farmacológica

Muchos episodios de FA terminan espontáneamente en horas o días. En pacientes sintomáticos a pesar de haber realizado un adecuado control de frecuencia, y/o en aquellos en los que se pretende una terapia para el control del ritmo, se puede administrar, por vía oral o intravenosa, un fármaco antiarrítmico para restaurar el ritmo normal del corazón. La tasa de éxito en la recuperación del ritmo mediante fármacos es menor que mediante cardioversión eléctrica. Sin embargo, ofrece ciertas ventajas: no se requiere sedación y determinados fármacos antiarrítmicos pueden ayudar a prevenir recurrencias. Los pacientes sometidos a cardioversión farmacológica requieren supervisión médica continua así como monitorización mediante electrocardiograma durante la infusión del fármaco. Entre los fármacos empleados se encuentran la flecainida, la propafenona y más recientemente el vernakalant, indicado para la FA de reciente comienzo en pacientes sin patología cardíaca estructural. La amiodarona es el único antiarrítmico que puede utilizarse en pacientes con cardiopatía o insuficiencia cardíaca<sup>1</sup>.

En casos concretos de pacientes muy sintomáticos con recurrencias infrecuentes de FA, se puede considerar la administración oral y ambulatoria de una dosis de flecainida o propafenona cuando aparezcan los síntomas de FA (estrategia “pill-in-the-pocket”<sup>‡</sup>). En general, esto se realiza cuando se ha comprobado previamente la seguridad del fármaco en un medio hospitalario<sup>1</sup>.

---

<sup>‡</sup> *Pastilla en el bolsillo.*

#### 6.1.4.2 Cardioversión eléctrica

La cardioversión eléctrica consiste en aplicar un choque eléctrico directo sobre el corazón para revertir la FA/FLA a ritmo sinusal. Se considera que ha tenido éxito cuando la arritmia termina, es decir, cuando se identifican dos o más ondas P consecutivas en el ECG. Los factores que predisponen a la recurrencia de la FA tras la cardioversión son la edad, la duración de la FA antes de la cardioversión, el número de recurrencias previas, el tamaño aumentado de la aurícula izquierda o una función auricular disminuida, y la presencia de enfermedad coronaria o de enfermedad valvular pulmonar o mitral<sup>1</sup>.

Realizar un pre-tratamiento con fármacos antiarrítmicos como la amiodarona, el sotalol, la flecainida o la propafenona, aumenta la probabilidad de restauración del ritmo sinusal.

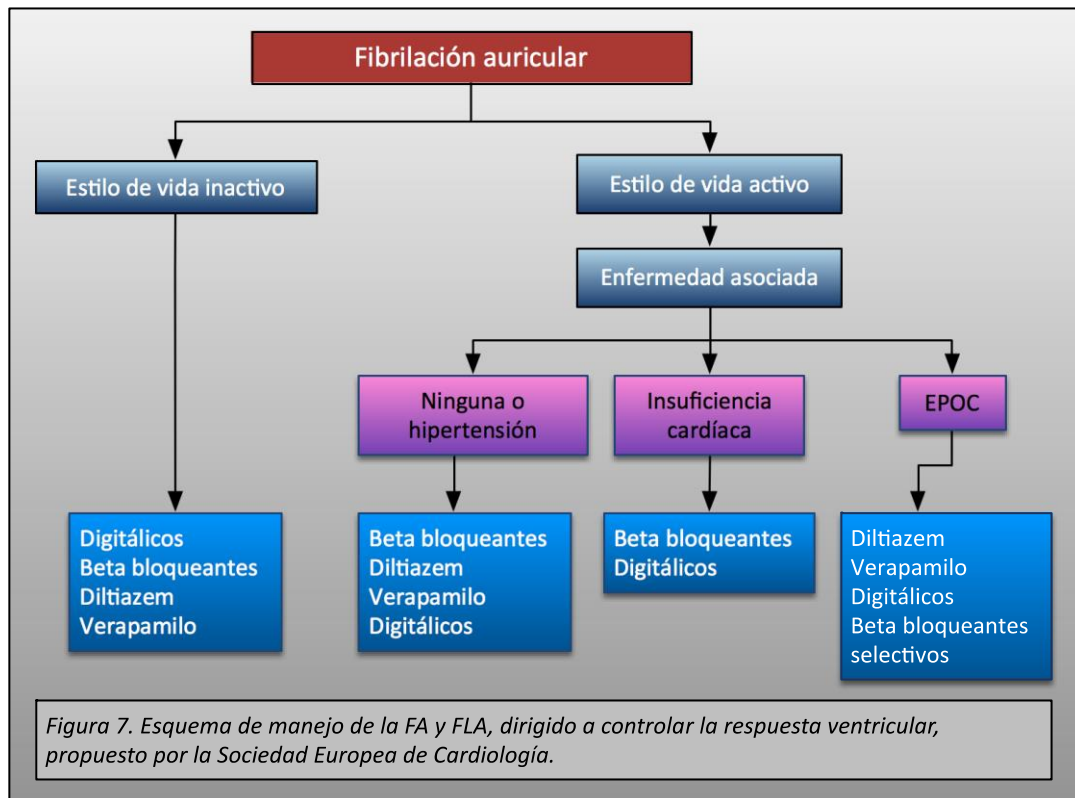
#### 6.1.5 Tratamiento a largo plazo

El manejo adecuado tras el diagnóstico de FA debe incluir al menos cinco objetivos que son la prevención de embolias, el alivio de los síntomas, el manejo óptimo de las enfermedades concomitantes, el control de la frecuencia y la corrección del trastorno del ritmo cuando sea posible<sup>1</sup>.

El manejo inicial tras el inicio de la FA siempre debería incluir un adecuado tratamiento antitrombótico y de control de la frecuencia ventricular. La medicación para el control de la frecuencia deberá continuarse a largo plazo a menos que el ritmo sinusal se restaure de forma continua. El objetivo es tener la frecuencia ventricular controlada adecuadamente durante las recurrencias de la FA.

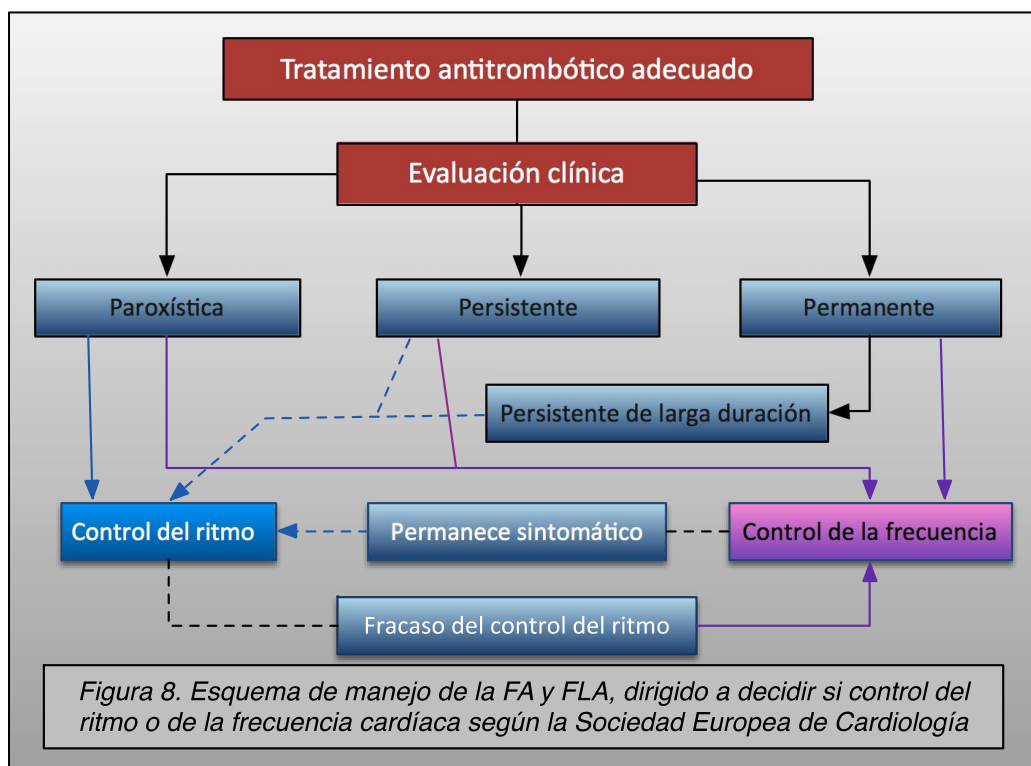
La elección de los fármacos dependerá en gran medida del estilo de vida del paciente y de la existencia de patología subyacente. Así, ante un estilo de vida inactivo, el fármaco de elección será la digoxina. Si el paciente tiene una vida activa y no presenta patología asociada excepto hipertensión, los fármacos recomendados serían los betabloqueantes, diltiazem o verapamilo. Si presenta insuficiencia cardiaca se recomienda el uso de digoxina y betabloqueantes con precaución, mientras que si padece enfermedad pulmonar obstructiva crónica, los fármacos recomendados serían diltiazem, verapamilo, o digoxina<sup>1</sup>.





*EPOC: enfermedad pulmonar obstructiva crónica.*

El control del ritmo a largo plazo tiene como principal finalidad la mejoría de los síntomas asociados con la FA. Así, los pacientes asintomáticos (o aquellos que ya no presentan síntomas gracias a un adecuado tratamiento para el control de la frecuencia) no deberían, en general, recibir tratamiento antiarrítmico<sup>1</sup>. Entre los fármacos recomendados para el control del ritmo se encuentran la amiodarona, la dronedarona, la flecainida, la propafenona y el sotalol. La amiodarona es la más efectiva en el mantenimiento del ritmo sinusal pero debido a su toxicidad extracardiaca, se debe emplear cuando otros fármacos no han sido efectivos o están contraindicados. Sin embargo, a diferencia de la mayoría del resto de antiarrítmicos, la amiodarona puede administrarse de forma segura en pacientes con patología estructural cardiaca por lo que se considera el fármaco de elección en pacientes con insuficiencia cardiaca severa, clases III y IV de la Asociación Cardiológica de Nueva York (New York Heart Association, NYHA), y en los pacientes con insuficiencia cardiaca clase II NYHA recientemente descompensada<sup>1,44-46</sup>.



#### 6.1.6 Ablación con catéter de la aurícula izquierda

A finales de los años noventa, Haissaguerre<sup>18</sup> publicó el tratamiento con éxito de una serie de pacientes con FA paroxística mediante la ablación puntual de focos localizados en las venas pulmonares. Desde ese momento la ablación de la FA es objeto de un desarrollo explosivo y se convierte en el principal centro de interés de la investigación en el campo de la electrofisiología cardíaca<sup>47,48</sup>.

Inicialmente la ablación de FA se reservaba para pacientes jóvenes con FA paroxística idiopática recurrente y sintomática, refractaria a tratamiento farmacológico y con carga ectópica abundante. Sin embargo, las indicaciones se han extendido y en el año 2012 se realizaron en España 1.852 procedimientos de ablación, un 17% del total de ablaciones siendo el cuarto procedimiento en frecuencia, con un incremento del 21% respecto al año anterior<sup>47</sup>.

Valorar el resultado de la ablación de las arritmias, incluyendo el FLA, resulta relativamente sencillo. Sin embargo, valorar el resultado de una ablación de FA es más complejo. Mientras que la primera se considera efectiva si se consigue bloquear de forma permanente la conducción a través de la vía, o del istmo cavo tricuspídeo, o

suprimir la inducibilidad de las taquicardias, para la segunda existen múltiples factores que van a condicionar el éxito o fracaso de la técnica ya que la FA es una arritmia que afecta en grado variable distintos aspectos de la vida del paciente. Una FA con similares características, puede pasar desapercibida para unos pacientes y ser incapacitante para otros. Por otra parte, la reducción de la carga arrítmica no siempre va paralela a la reducción en la clínica del paciente.

En pacientes con FA paroxística, el aislamiento de las venas pulmonares consigue mantener el ritmo sinusal en porcentajes que oscilan entre el 60 y 85%. La definición de éxito generalmente se refiere a la supresión de episodios documentados electrocardiográficamente y/o a la ausencia de episodios de FA en los registros Holter o de telemonitorización que se realizan con una frecuencia variable. Cuando el éxito se refiere a la mejoría sintomática, el resultado es siempre es mucho mejor. Las probabilidades de éxito más altas se obtienen en pacientes jóvenes, sin cardiopatía, con aurícula izquierda pequeña y mucha actividad eléctrica (extrasistolia auricular o rachas de TA monotópica ó FA), lo que facilita localizar su origen. En los casos en los que se documenta un foco causante, el éxito puede acercarse al 100% y solo se falla por la imposibilidad de aislarlo (hecho muy infrecuente) o por reconexión eléctrica de la vena responsable (ésta suele ser la causa más común de las recurrencias). Clínicamente este hecho se observa en pacientes que tenían muchos episodios de FA antes de la ablación y que permanecen “curados” varios meses tras la misma y posteriormente comienzan de nuevo a tener crisis de FA. Muchas veces estas crisis son más cortas y pueden incluso controlarse con fármacos antiarrítmicos que antes de la ablación eran claramente ineficaces. En pacientes con FA paroxística los datos obtenidos a los 5 años de la ablación, reflejan recurrencias en algunas series en casi la mitad de los pacientes tratados. Las razones de estas recurrencias no son bien conocidas, aunque coincide que en la mayoría de los casos las venas pulmonares reconducen eléctricamente. De ahí que los últimos esfuerzos se estén concentrando en mejorar “la calidad” de las lesiones para evitar la repermeabilización de las venas pulmonares. Técnicamente hay que conseguir lesiones seguras, que sean eficaces como barreras cicatriciales a largo plazo, sin dañar tejidos adyacentes o perforar la pared del corazón. Recientemente la administración de adenosina o derivados tras el

aislamiento de las venas parece que podría anticiparnos, antes de finalizar el procedimiento, las venas que no han sido suficientemente ablacionadas y que tendrían altas probabilidades de reconducir eléctricamente durante el seguimiento. No obstante, no siempre las recurrencias se deben a esta causa, ya que en algunos casos se ha observado simplemente progresión de la enfermedad. De ahí la importancia de tratar los posibles factores precipitantes de los procesos degenerativos vasculares que alterarían las propiedades eléctricas auriculares tales como la hipertensión y el resto de los factores de riesgo cardiovascular<sup>50-52</sup>.

Los resultados inmediatos y a medio plazo de la ablación de la FA en pacientes con FA persistente son ligeramente peores que los observados en FA paroxística con porcentajes de éxito en torno al 60%. Parece lógico pensar que cuanto más evolucionada se encuentre la enfermedad arrítmica, más difícil será el conseguir un buen resultado. Sin embargo, tenemos que reconocer que la frontera que delimita a la FA paroxística de la FA persistente no está completamente definida desde el punto de vista de su fisiopatología y ello supone una importante dificultad a la hora de analizar los resultados de la ablación en las distintas series<sup>53</sup>

En el Registro Español publicado recientemente la tasa total de éxito de ablación de la FA fue del 94%; la de complicaciones mayores, del 4,6% y la de mortalidad, del 0,05%<sup>47</sup>.

En todos los estudios aleatorizados que se han llevado a cabo, la ventaja de la ablación sobre los fármacos antiarrítmicos ha sido manifiesta, tanto en FA paroxística (más del doble de probabilidades de recurrencia con fármacos comparados con la ablación) como en FA persistente (más del triple de probabilidades de recurrencia con fármacos que con ablación)<sup>54,55</sup>. Para conseguir buenos resultados es fundamental seleccionar muy bien a los pacientes, así como y disponer de un equipo con experiencia y medios técnicos adecuados. En España, como se comentó anteriormente, se realizaron en el año 2012, 1852 procedimientos de ablación de FA en 50 laboratorios de electrofisiología. Estos datos suponen una media de 37 procedimientos por centro si bien sólo en 4 de ellos se realizaron más de 100 procedimientos en ese año<sup>47</sup>.

#### *6.1.6.1 Complicaciones de la ablación*

La frecuencia global de complicaciones graves asociadas al procedimiento de ablación en estudios multicéntricos recientes es del 4,5 %<sup>1</sup>. La mortalidad estimada se sitúa entre el 0,15 y 0,7 %, según los estudios siendo las causas de muerte durante el procedimiento, el tromboembolismo cerebral masivo y la perforación extrapericárdica de una vena pulmonar. El resto de complicaciones ocurren generalmente en el perioperatorio y la inmensa mayoría de ellas son solucionables sin secuelas importantes para el enfermo<sup>55</sup>. Con los fármacos antiarrítmicos las complicaciones son más frecuentes aunque menos visibles y, aunque generalmente a corto plazo no ponen en riesgo la vida del paciente, los efectos proarrítmicos pueden llegar a ser extremadamente graves. En un estudio reciente que analizó 63 publicaciones comparando series de pacientes con FA tratados con fármacos antiarrítmicos o ablación, tras 14 meses de seguimiento concluyó que el 30% de los pacientes tratados con fármacos antiarrítmicos habían presentado complicaciones frente al 5% de los pacientes tratados con ablación.

#### *6.1.7 Abordaje quirúrgico*

La FA tras cirugía cardíaca es un factor de riesgo independiente que aumenta la mortalidad perioperatoria, por lo que tras cirugía cardíaca es deseable que el paciente acabe en ritmo sinusal. El abordaje quirúrgico de la FA resulta complejo, con elevado riesgo de morbilidad, pero se consigue eliminar la FA en un 75-95% a los 15 años. La técnica consiste en una serie de líneas de ablación en localizaciones críticas de la pared auricular que incluyen las venas pulmonares hasta el anillo mitral, las orejuelas izquierda y derecha y el seno coronario creando barreras en la conducción para evitar corrientes de reentrada. A dicho procedimiento se le denomina laberinto o “maze” (existen 3 versiones, Maze I, II y III), debido al intrincado camino que siguen los impulsos electrofisiológicos del nodo sinusal al nodo auriculoventricular.

Más recientemente se han utilizado otras fuentes de energía que simulan las líneas realizadas mediante incisión quirúrgica, entre las que se encuentran la radiofrecuencia, la crioablación y el ultrasonido de alta intensidad. Los estudios realizados sobre los resultados de estas técnicas refieren ausencia de FA al año de entre el 85 y el 87 % de los casos. Se ha observado que los factores que pueden reducir el éxito del

procedimiento son el aumento de tamaño de la aurícula izquierda, la edad avanzada, la duración de la FA y la existencia de hipertensión o de síndrome de apnea del sueño<sup>1</sup>.

## 6.2 Tratamiento del flúter auricular

### 6.2.1 Flúter típico

La indicación de tratamiento en el flúter típico viene marcada por su mala *tolerancia*, la escasa respuesta a los fármacos antiarrítmicos y sobre todo por la posibilidad de interrumpir de forma definitiva el circuito mediante la ablación con radiofrecuencia. Sin embargo, el resultado y el pronóstico a largo plazo, estará determinado por la cardiopatía de base, atriotomias quirúrgicas, procedimientos previos de ablación y sobre todo por la coexistencia de FA en estos pacientes.

#### 6.2.1.1 Manejo del Episodio Agudo

Para el tratamiento del episodio agudo contamos con tres opciones terapéuticas y la selección de cada una de estas opciones va a depender fundamentalmente de la presentación y tolerancia clínica de la arritmia, y de la disponibilidad y/o facilidad particular para aplicar cada una de ellas.

**a) Fármacos antiarrítmicos:** Los fármacos pueden emplearse en este contexto para convertir el flúter a ritmo sinusal o bien para controlar la respuesta ventricular durante la arritmia.

*Conversión a ritmo sinusal.* La tasa de conversión de los fármacos antiarrítmicos de clase I procainamida, propafenona y flecainida es baja<sup>57</sup>. Frecuentemente lo que suelen provocar es una lentificación del ciclo auricular del flúter, lo que puede facilitar una conducción 1:1 a los ventrículos, dando lugar a una taquicardia regular de QRS ancho por aberrancia de la conducción, con mala tolerancia clínica, que plantea diagnóstico diferencial con una taquicardia ventricular. Este fenómeno debemos tenerlo siempre presente en aquellos casos en los que estos fármacos sean empleados para reversión de episodios de FA, donde estos fármacos sí suelen ser eficaces. Tampoco la amiodarona o el sotalol, fármacos de clase III, han demostrado gran eficacia en la conversión a ritmo sinusal del flúter auricular.

*Control de la Respuesta Ventricular.* No existen datos controlados específicos para el flúter, pero la experiencia demuestra que el control de la frecuencia en el flúter

requiere habitualmente la combinación de fármacos. Algunos datos publicados sugieren que la combinación de digoxina y betabloqueantes podría ser más eficaz que la combinación con calcioantagonistas<sup>59</sup>. El uso de antiarrítmicos de clase IC se ha asociado a FLA lento con conducción auriculoventricular 1:1 (1-3%), por lo que hay autores que recomiendan el uso concomitante de frenadores de la conducción AV. Sin embargo, no acaba de haber evidencia directa de que esta asociación proteja al paciente, y, por otro lado, aumenta el riesgo de bradicardia y bloqueos AV sintomáticos.

**b) Cardioversión Eléctrica.** Esta es una técnica altamente eficaz en la conversión a ritmo sinusal, y es de primera elección si existe compromiso hemodinámico grave inducido por la arritmia. Requiere sedación profunda y esto puede ser una contraindicación en casos de enfermedad pulmonar severa o en situación postprandial. Aunque la conversión puede lograrse con energías entre 50 o 75 J, parece prudente asegurar el éxito del procedimiento comenzando con energías de 100 J, que ha demostrado una eficacia del 70% en los intentos iniciales<sup>60</sup>. El uso de desfibriladores bifásicos no parece modificar la tasa de conversión en el FLA respecto a los monofásicos, sin embargo, la energía requerida para la conversión del ritmo es claramente inferior.

**c) Sobrestimulación Auricular.** Requiere la inserción de un catéter tranvenoso que preferiblemente se puede alojar en la aurícula derecha o en el seno coronario.

#### *6.2.1.2 Tratamiento a largo plazo*

La ablación con radiofrecuencia ofrece una prevención de recurrencias superior al 90% a largo plazo. Datos recientes sugieren recurrencias del flúter del 50% a medio plazo tras la CVE de un primer episodio, por lo que la ablación parece una alternativa válida tras un primer episodio de FLA incluso de tolerancia aceptable<sup>61</sup>. La ablación del flúter común pretende la interrupción completa de la conducción a través del ICT, estrecha localización anatómica entre el orificio de la vena cava y el anillo tricúspide, por donde discurre el circuito durante la arritmia. En el momento actual, con la disponibilidad de una mejor tecnología aplicada a los catéteres (electrodos de mayor longitud para aplicaciones de alta energía, electrodos con circuito de refrigeración) la ablación con radiofrecuencia del flúter común alcanza el objetivo del bloqueo del ICT en torno al 90 % de los casos, con un índice de recurrencias en torno al 10% y una tasa

de complicaciones cardiovasculares del 2-3% (incluidos los hematomas inguinales)<sup>61</sup>.

Según los datos publicados en el último informe nacional del Registro Nacional de ablación, la tasa de éxito en la ablación del FLA está alrededor del 95%, con un índice de complicaciones en torno al 1%<sup>47</sup>. Tras la ablación hay un 5-10% de recidivas del propio flúter, que suelen ocurrir en los primeros meses y pueden ser tratadas eficazmente con un segundo procedimiento. La ablación del FLA constituye una terapia muy eficaz que debe ofrecerse siempre que la situación clínica lo requiera, siendo esperable la presencia de fibrilación auricular postablación sólo en aquellos pacientes que ya la presentaban previamente.

El FLA inducido por fármacos antiarrítmicos es aquel FLA que aparece durante el tratamiento con fármacos antiarrítmicos (clase I o III) para el tratamiento de la fibrilación auricular. Su incidencia está alrededor del 13% y generalmente se trata de un FLA común, dependiente del ICT. En estos casos los episodios de flúter tienden a ser peor tolerados y la ablación del flúter puede ser el tratamiento de elección. Aunque las series no son homogéneas, los datos sugieren que en los casos en que los fármacos antiarrítmicos cambian las recidivas de FA en recidivas de FLA, el tratamiento combinado de ablación del ICT y fármacos antiarrítmicos, puede facilitar el control a medio plazo de ambas arritmias hasta en dos tercios de los casos<sup>62,63</sup>.

#### 6.2.2 Flúter atípico: taquicardia macrorreentrante atípica

Todo lo referido al manejo del flúter común puede aplicarse a este subgrupo de arritmias, con la salvedad de que suelen ser mucho más resistentes al tratamiento farmacológico y de que van a requerir con mayor frecuencia manejo invasivo<sup>64</sup>. La ablación del flúter atípico resulta mucho más compleja y laboriosa que la del flúter típico, y la tasa de éxito está muy por debajo de la de aquel.

La creciente incidencia de flúter atípico (también denominado flúter izquierdo) en los pacientes sometidos a la ablación de las venas pulmonares para tratar la FA es debido a la creación de cicatrices no transmurales con el procedimiento. Esta complicación introduce un elemento de precaución cuando se considera la ablación de la FA, ya que el pronóstico a largo plazo de estas arritmias aparecidas “de novo” en pacientes con FA es desconocido.





## II. Cardioversión eléctrica

La administración de choques eléctricos de corriente directa al corazón se conoce desde 1775, cuando Abildgaard comunicó que con ellos podía “matar” y “revivir” gallinas<sup>65</sup>. El primer médico que utilizó el choque eléctrico para tratar una fibrilación ventricular fue Beck<sup>66</sup> en el año 1947, en un paciente de 14 años durante una cirugía cardiaca. Posteriormente fue Zoll<sup>67</sup> et al., en los años 50 quien utilizó la cardioversión para el tratamiento de la fibrilación auricular mediante choques de corriente alterna, pero este procedimiento se abandonó porque inducía fibrilación ventricular en demasiadas ocasiones. Pocos años después Lown<sup>68</sup> aplicó choques pero esta vez de corriente continua que producían menos complicaciones. Un gran avance consistió en la capacidad de sensar la onda R, lo que permitió que la sincronización del choque con el QRS evitara que la descarga cayera sobre la T, período de máxima vulnerabilidad de fibrilación.

En la actualidad la cardioversión eléctrica ha demostrado ser un método muy efectivo (en torno a un 90%) y seguro para revertir la FA/FLA a ritmo sinusal, incluso en pacientes con cardiopatías severas. Se considera efectiva cuando aparecen al menos dos ondas P consecutivas tras la cardioversión.

### 1. Indicaciones

La cardioversión eléctrica se ha convertido en un método de rutina para el tratamiento de las arritmias cardíacas. Está indicado en episodios de FA y FLA, y, en general de cualquier arritmia supraventricular que produzca inestabilidad hemodinámica en el paciente. También está indicado como tratamiento de elección a largo plazo para la restauración del ritmo sinusal en aquellos pacientes con FA/FLA de reciente comienzo y en aquellos en los que el tratamiento esté enfocado a la restauración del ritmo sinusal.

### 2. Aspectos técnicos de la cardioversión eléctrica

La técnica consiste en aplicar una corriente eléctrica continua de entre 50 y 360 J mediante dos electrodos que pueden ser palas metálicas o electrodos adherentes

(pegatinas). La administración transitoria de la corriente eléctrica causa una momentánea despolarización de la mayoría de las células cardíacas con lo que deja el circuito de reentrada en período refractario permitiendo al nodo sinusal restablecer su actividad normal. En presencia de arritmias por reentrada, supraventriculares o ventriculares, la cardioversión eléctrica es muy eficaz para interrumpirlas. La energía aplicada y el número de choques son factores determinantes en cuanto a la efectividad y el posible daño miocárdico. El mayor determinante para el éxito de la cardioversión es la densidad de corriente que a su vez depende de: la energía empleada, el camino recorrido por la corriente y la impedancia transtorácica entre los electrodos<sup>69,70</sup>.

Se han descrito varias técnicas de CV eléctrica. La más frecuentemente utilizada es la CV externa, que se realiza a través de la piel, en contraposición a la denominada interna, durante la cual se libera la energía desde catéteres localizados en el interior del corazón. Esta última técnica se reserva para recuperar el ritmo sinusal en pacientes con intento de CV externa fallida que presenten enfisema, obesidad, marcapasos o desfibrilador o bien durante un proceso electrofisiológico donde ya se tengan posicionados los catéteres.

## 2.1 Posición de las palas

En la actualidad se emplean dos posiciones. La primera, la anterolateral (también conocida como ápex-esternón), coloca una pala en la región anterosuperior del tórax a la derecha del esternón y por debajo de la clavícula, y la otra pala en la línea medioaxilar por debajo de la mamila izquierda. Esta posición es la más empleada habitualmente, porque no precisa mover al paciente (el paciente está en decúbito supino), y además evita el uso de palas adherentes reduciendo el coste económico. La otra posición empleada es la anteroposterior (paraesternal y subescapular izquierda), más efectiva que la anterior, y generalmente reservada para intentos fallidos o bien para pacientes con elevada impedancia torácica.

## 2.2 Impedancia torácica

La impedancia torácica resulta de la disipación de la energía desde su aplicación en la piel hasta su llegada al tejido cardíaco. La corriente eléctrica ha de ser suficiente

como para contrarrestar esta pérdida de energía. De hecho tan sólo un 4% de la energía administrada en piel alcanza el miocardio. Existen factores anatómicos y físicos que aumentan la impedancia y pueden afectar a la efectividad del choque aplicado. La existencia de aire entre las palas y el tórax del paciente interfiere negativamente en la aplicación de la descarga, así como pacientes muy obesos con un gran pániculo adiposo. Tanto el gel conductor como el suero salino 0,9% permiten un aumento de la conductancia y favorecen la transmisión de la corriente. La presión que se ejerce sobre el tórax también debe ser la adecuada, a mayor presión mayor conductancia. Por último, se recomienda el rasurado del tórax en pacientes con mucho vello corporal pues éste aumenta la impedancia.

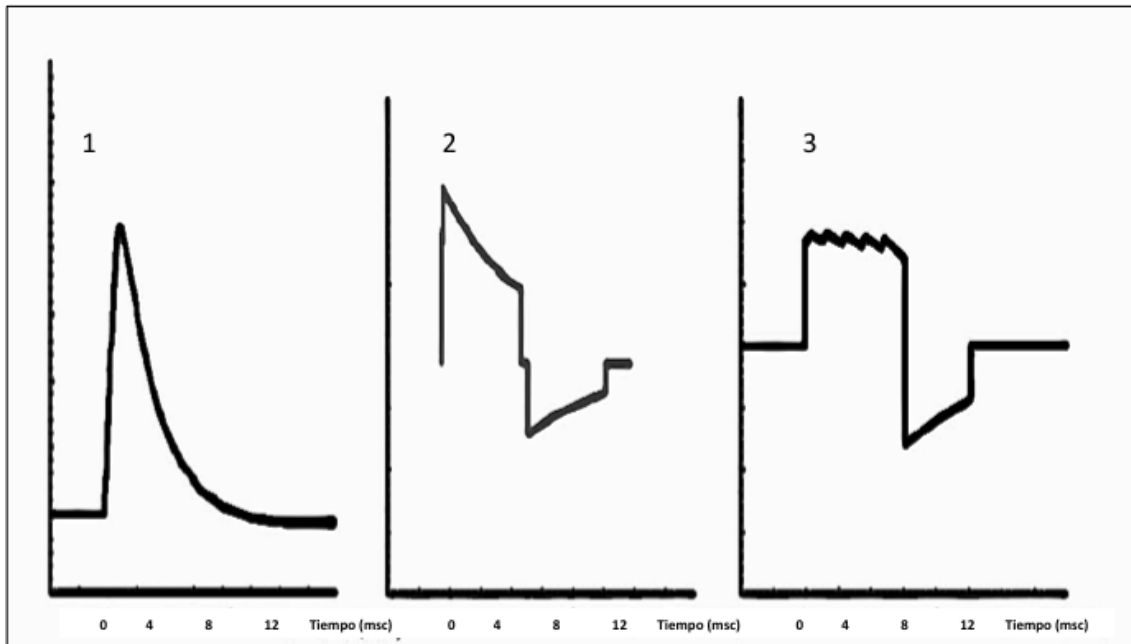
### 2.3 Tamaño de los electrodos

El tamaño recomendado de los electrodos varía entre 8 y 12 cm en adultos y entre 4 y 8 cm en niños<sup>71</sup>. Cuando los electrodos son pequeños la densidad de corriente puede aumentar 20 veces y dañar el miocardio. Por el contrario, cuando los electrodos son grandes, la densidad de corriente es demasiado baja como para conseguir el ritmo sinusal en pacientes con FA.

### 2.4 Selección de la energía

En la mayoría de los desfibriladores externos se ha utilizado una onda de choque monofásica. Sin embargo, la experiencia adquirida con los desfibriladores implantables, ha demostrado las ventajas de las ondas de choque bifásicas y su implementación en los desfibriladores externos ha supuesto un gran avance para la desfibrilación. Las ondas bifásicas, referidas a aquellas que cambian la polaridad 5 o 10 milisegundos (ms) tras el inicio de la descarga, disminuyen el umbral de desfibrilación auricular y ventricular. Este efecto es debido a las distintas fases del choque, en la primera se produce una hiperpolarización del miocardio que permite que con la segunda se produzca una despolarización mayor que permite terminar con la arritmia. Además se ha demostrado que las ondas bifásicas poseen un umbral más bajo de fibrilación por lo que es más difícil que ésta se reinicie. Por lo tanto, la evidencia disponible recomienda el uso de desfibriladores externos bifásicos (en

estudio tri y cuatrifásicos) por requerir menos energía (200 J frente a los 360 J de los monofásicos), por ser más eficaces y por producir menos disfunción miocárdica.



**Figura 9.** Tipos de onda de energía. 1. Monofásica. 2. Bifásica rectilínea. 3. Bifásica truncada exponencial.

Se recomienda comenzar con una energía mínima de 200 J en caso de emplear desfibriladores monofásicos y de 150 J si es bifásico aunque la tendencia es a comenzar con la mayor energía posible (360 J monofásico y 200 J bifásico) para evitar dar más de un choque, pues se ha visto que la energía acumulativa produce más daño miocárdico.

## 2.5 Uso de medicación coadyuvante

El uso de medicación coadyuvante puede disminuir el umbral de desfibrilación auricular permitiendo una mayor eficacia en los choques. La amiodarona y la ibutilida han demostrado ser los fármacos que se asocian a una mayor tasa de éxitos postcardioversión por lo que son considerados los fármacos “facilitadores” por excelencia. Todavía no está claro si se recomienda el uso de manera rutinaria pero sí parece claro que se recomienda en aquellos casos en que se produzca fallo en la conversión a ritmo sinusal o recurrencia inmediata<sup>72</sup>.

### 3. Complicaciones

Se trata de una técnica bastante segura con menos del 5% de complicaciones.

De todas las complicaciones posibles una de las más importantes, debido a las secuelas que implica, son los episodios tromboembólicos en forma de accidente cerebrovascular (1-3 %). Para prevenir estas embolias se pueden emplear dos tipos de estrategias que una u otra deberían emplearse en todo paciente que lleve 48 horas o más con la arritmia diagnosticada. En la primera se administra anticoagulación oral (para mantener un INR (international normalized ratio) de entre 2-3 durante 3-4 semanas antes de la cardioversión. En la segunda estrategia se realiza un ecocardiograma transesofágico justo antes de la cardioversión para descartar trombos intracardíacos. El estudio multicéntrico, ACUTE<sup>73</sup>, comparó las dos estrategias en 1222 pacientes. Las dos estrategias presentaron la misma incidencia de accidente cerebrovascular (ACV) (0,5% en el grupo convencional frente a 0,81% en el grupo del ETE), pero hubo más sangrado en el grupo convencional (2.9% en el grupo del ETE frente a 5,5% en el grupo convencional). Dado que la mecánica funcional de la aurícula puede demorarse hasta varias semanas tras la restauración del ritmo sinusal, se recomienda el mantenimiento de la anticoagulación oral al menos 4 semanas tras el procedimiento. Las recomendaciones para la prevención de complicaciones tromboembólicas son aplicables a cualquier técnica de CV elegida (farmacológica, eléctrica interna o externa)<sup>71-3</sup>.

La segunda complicación más temida es la aparición de taquicardia o fibrilación ventricular. Esto puede suceder cuando no se sincroniza adecuadamente el choque eléctrico sobre la onda R. Si éste cayera sobre la onda T, período de máxima vulnerabilidad fibrilatoria, se podría producir taquicardia ventricular e incluso fibrilación ventricular. En la actualidad los dispositivos cuentan con la posibilidad de sincronizar o no el choque según convenga.

Los pacientes ancianos con disfunción del nodo sinusal puede presentar una parada sinusal prolongada tras el choque que podría llegar a requerir estimulación con marcapasos externo.

En pacientes con cierto compromiso hemodinámico pueden producirse complicaciones como edema agudo de pulmón o alteraciones hemodinámicas (hipotensión fundamentalmente).

El choque eléctrico supone un cierto daño al músculo miocárdico que puede expresarse con elevación del segmento ST y elevación de troponinas. Suele ser transitorio y sin repercusión clínica.

También puede producir una disfunción de marcapasos o desfibriladores por lo que se recomienda que se tomen medidas de protección de los dispositivos de manera rutinaria. Las dos complicaciones más frecuentes son cambios en la programación del dispositivo y fallo de captura ventricular por bloqueo de salida debido a aumento de los umbrales. La posición antero-posterior de los electrodos y a 8 cm del dispositivo, se prefiere respecto a la antero-lateral porque la densidad de corriente que pasa a través del dispositivo es menor. Si el paciente es dependiente del marcapasos se recomienda la colocación de un marcapasos temporal. Se debe interrogar el dispositivo antes y después del choque.

Otras complicaciones son aquellas derivadas de la sedación entre las que destacan la depresión respiratoria y las alteraciones hemodinámicas, sobre todo hipotensión. Entre las complicaciones menores podemos encontrar, náuseas y vómitos, dolor por la inyección de fármacos y mioclonías, entre otros.

Por último también pueden aparecer quemaduras de primer o segundo grado.

### III. Cardioversión eléctrica y sedación

La cardioversión eléctrica (CVE) es un proceso breve pero intensamente doloroso que requiere la aplicación de una sedación profunda para evitar tanto el dolor como el recuerdo desagradable que se produce tras la aplicación del choque<sup>75-6</sup>.

Desde el comienzo de la CVE como terapia de las arritmias cardíacas se han empleado un gran número de fármacos entre los que se encuentran el pentotal, metohexital, diazepam, midazolam, etomidato, tiopentona, o propofol. De todos ellos los que más se emplean en la actualidad, dependiendo del lugar y del médico que lo administre, son propofol, etomidato, metohexital y midazolam. El midazolam y otras benzodiacepinas van quedando en desuso porque se asocian a un despertar prolongado y mayor confusión<sup>75,77</sup>. En la actualidad no hay un protocolo establecido para la sedación en la cardioversión eléctrica, por lo que existe una amplia variabilidad en el tratamiento de estos pacientes. Esta variabilidad aumenta dependiendo del tipo de especialista médico que lleve a cabo el procedimiento, anestesiólogo, intensivista o cardiólogo. Se han utilizado diversos fármacos y diversas pautas sin que se haya demostrado claramente la superioridad de uno u otro tratamiento. El fármaco ideal debería producir una rápida inducción y un rápido despertar, mantener una adecuada estabilidad hemodinámica del paciente y tener mínimos efectos adversos<sup>75</sup>.

La elección del agente ha ido evolucionando según han ido apareciendo nuevos fármacos. El pentotal ha sido tradicionalmente el fármaco empleado con mayor frecuencia, pero la aparición del etomidato (año 1972), del propofol (año 1977), así como de benzodiacepinas de vida media más corta lo han ido desbancando progresivamente.

Wood<sup>78</sup> J publicó en el año 2006 una revisión sobre sedación en cardioversión eléctrica que analizó qué fármacos podían ser más seguros y eficaces en pacientes con taquiarritmias. De los 135 artículos seleccionados encontró 7 artículos aleatorizados que comparaban diversos agentes para la realización de la CVE (tabla 1)<sup>79-85</sup>. Concluyó que tanto el propofol como el etomidato, la tiopentona o el metohexital constituyen una buena opción para la sedación de CVE electiva. Sin embargo, el midazolam y el diazepam presentaban tiempos de recuperación más prolongados y mayor confusión al despertar por lo que se recomendaba fueran de segunda línea<sup>78</sup>.



**Tabla 1. Sedación para cardioversión eléctrica.**

SEDACIÓN PARA CARDIOVERSIÓN								
Autor y año	n	Tipo de estudio	Fármaco y dosis (mg/kg)	T <sub>1(sg)</sub> /T <sub>ros(min)</sub>	Recuerdo	Hemodinámica	EA menores	Apnea
Valtonen M et al, 1988, Finlandia	35	Aleatorizado	P 2,5 Tp 5	72(±20)/7,7(±2,9) 60,3(±13)/6,5(±4,4)				
Ford S et al, 1991, EEUU	16	Aleatorizado	E 0,2% 1,8 T 2,5%	108(±12)/7,4(±1,2) 138(±12)/10,1(±3,5)	1 1	↓MAP 4% ↓MAP 3%	Mioclonías 3/8	
Canessa R et al, 1991, Chile	44	Aleatorizado	T 3 E 0,15 P 1,5 M 0,15	31(10-50) 34(12-49) 17(10-40) 68(30-220)		↓MAP 19% - ↓MAP 29% ↓MAP 19%		2/12 1/10 7/12 1/10
Gale DW et al, 1993, EEUU	30	Aleatorizado	P 1,69(±0,46) M 0,16(±0,06) MH 1,07(±0,34)	11,2(±4,4) 33,1(±15,1) 9,4(±2,8)	2/10 1/10	NSS		
Herregods et al, 2003, Bélgica	34	Aleatorizado	E 0,2 P 1	6,1(±2) 4,7(±1,2)			Mioclonías 6/25	7/25 5/25
Mitchell et al, 2003, Reino Unido	141	Aleatorizado	D 5-10 M 5	390(±204)/39(±24) 300(±204)/77(±46)	1	Hipotens 7% Hipotens 20%		
Coll-Vincent B et al 2003 España	32	Aleatorizado	E P M M+F	90(25-120)/9,5(5-11) 50(30-100)/8 (3-15) 120(30-180)/(1-42) 112(30-350)/3(2-5)			Mioclonías 4/9  Resedación 5/9	

T1= tiempo de inducción; T<sub>ROS</sub>= tiempo de despertar; P= propofol; E= etomidato; Tp= tiopentona; T= tiopental; MAP= presión arterial media; M= midazolam; MH= metohexital; D= diazepam; F= fentanilo.

Cabe considerar que la CVE puede ser necesario repetirla a lo largo de la vida del paciente como parte del manejo de su FA/FLA, por lo que es importante que éste tenga un recuerdo satisfactorio del procedimiento, es decir, que no tenga recuerdo doloroso ni sensación desagradable<sup>1,75,78-83</sup>. En anestésias generales el porcentaje de despertar o recuerdo intraoperatorio se estima en un 0,1-0,2% mientras que en sedaciones las cifras, mucho más variables y peor estudiadas, oscilan desde un 2,1% hasta un 35%. En un estudio prospectivo observacional que incluyó 125 pacientes, Swann<sup>86</sup> analizó la incidencia de recuerdo tras sedación para procedimientos en el departamento de urgencias encontrando una incidencia de recuerdo inmediato del 7,4% y recuerdo tardío del 4,5%, dándose la mayor incidencia en reducciones de luxaciones y cardioversiones.

Tanto el propofol como el etomidato son fármacos ampliamente utilizados en la práctica clínica diaria y ambos cumplen el perfil de fármaco ideal anteriormente descrito (rápida inducción, rápido despertar, estabilidad hemodinámica y pocos efectos adversos). Wilbur<sup>87</sup> et al en una revisión sistemática evaluó la eficacia y seguridad del propofol para cardioversión eléctrica, intubación de secuencia rápida y

sedaciones en el servicio de Urgencias. En lo que se refiere a cardioversiones seleccionó 6 estudios prospectivos y aleatorizados. En 4 comparaban propofol con tiopental, en 3 con midazolam, en 2 con etomidato y en uno con metohexital. Las dosis medias de propofol fueron 1,4-2,7 mg/kg. Los tiempos de inducción y despertar fueron similares excepto con midazolam donde los tiempos resultaban claramente aumentados llegando a ser hasta de 4 horas. El éxito de la cardioversión (entendido como paso a ritmo sinusal) fue similar con todos ellos. La mitad de los estudios describen una tendencia a la hipotensión cuando se emplea propofol (12% TAS < 90 mmHg). Se observó apnea en un 23,3% frente a un 27,5% con pentotal, un 6,7% con midazolam y un 6,7% con etomidato. Las mioclonías se vieron con mayor frecuencia cuando se usaba etomidato (30-45%). El dolor con la inyección de propofol está descrito entre un 0-33%. Concluyeron que había evidencia para aprobar el uso de propofol en sedaciones pero que eran necesarios más estudios para compararlo con otros fármacos y evaluar su seguridad y eficacia.

Miner<sup>88</sup> et al, en un estudio aleatorizado y prospectivo analizó la eficacia, seguridad y grado de satisfacción en sedaciones para procedimientos en el servicio de urgencias. Los fármacos empleados fueron propofol o etomidato. De los 220 pacientes incluidos en el estudio, sólo uno se sedó para realizar una cardioversión, el resto de procedimientos fueron en su mayoría drenajes de abscesos y reducciones traumatológicas. Concluyeron que ambos agentes son similares en cuanto a seguridad, (depresión respiratoria en un 34% de los pacientes sedados con etomidato frente a un 37,6% de los pacientes sedados con propofol) y efectividad (88,6% de éxito con etomidato frente a un 97,2% con propofol). Como diferencias más importantes se describió que el propofol produce más episodios de hipotensión (7,9%) que con etomidato (3,8%) y que el etomidato produce más mioclonías (20%) que el propofol (1,8%). Se encontró una mayor incidencia de recuerdo postoperatorio en el grupo de etomidato, 23,9 mm/100 mm frente a 16,1 mm/100 mm en el grupo de propofol. El grado de satisfacción fue levemente superior en el grupo de propofol (10,3 mm/100 mm) respecto al grupo de etomidato (9,8 mm/100 mm).

De los estudios publicados algunos sugieren que el propofol podría ser el mejor fármaco por la velocidad de recuperación y la baja incidencia de efectos adversos<sup>89-90</sup>.

La hipotensión asociada a este fármaco parece disminuir si se administran dosis bajas y se administran lentamente<sup>85,89</sup>, la apnea también depende de la dosis y de la velocidad de administración. En cualquier caso, la aparición de apnea nunca precisó intubación orotraqueal y no tuvo ninguna repercusión clínica, salvo ventilación manual. En algunos estudios no recomiendan el uso de etomidato por sus EA (mioclonias vs crisis comicial), náuseas y vómitos y delirio<sup>85,89</sup>. Kaye<sup>91</sup> et al realizaron un estudio prospectivo de cardioversión inmediata de taquiarritmias supraventriculares en el servicio de urgencias. En este estudio se ajustó la dosis de propofol a 1 mg/kg en pacientes estables que se redujo a 0,5 mg/kg en pacientes inestables. La CVE fue satisfactoria en un 98% de los pacientes, con un 5% de tasa de complicaciones global (apnea, hipotensión) de carácter leve en el grupo de pacientes estables y moderado en el grupo de pacientes inestables. Todas las complicaciones se resolvieron sin secuelas en el paciente. Concluyen que el propofol administrado a dosis de 1 mg/kg en pacientes estables es un fármaco seguro para la realización de cardioversión en el servicio de urgencias. Y que esta dosis conviene disminuirla a 0,5 mg/kg en aquellos pacientes que presenten cierto compromiso hemodinámico.

Los estudios que comparan propofol y etomidato para cardioversión eléctrica electiva concluyen que los dos son buenos fármacos por su rápida inducción, rápido despertar y pocos efectos secundarios como náuseas o recuerdo del procedimiento. La mayor desventaja del etomidato es la aparición de mioclonías que pueden interferir con el procedimiento y del propofol la hipotensión arterial y la apnea, efectos secundarios que parece se minimizan cuando se administra titulado y lentamente y que en ningún caso tuvieron repercusión clínica. En la tabla 2 se hace un resumen de las principales publicaciones y sus conclusiones<sup>90,92-4</sup>.

TABLA 2. ESTUDIOS COMPARATIVOS DE PROPOFOL Y ETOMIDATO PARA CARDIOVERSIÓN ELÉCTRICA									
AUTOR, AÑO, tipo de estudio, (n)	DOSIS			COMPLICACIONES			RECUERDO <sup>1</sup>		CONCLUSIONES
		P	E		P	E	P	E	
<b>Mitterschiffthaler 1990 (48)</b>	Dosis (mg/kg)	1,2	0,2	Dolor inyección	-	-	0	35%	P y E son agentes seguros para CVE
	Tin (min)	-	-	Náusea	0	0			
				Apnea	14%	0			
	T des (min)	5,6±1,9	7,2±2	Mioclónía	0	35%			
				Alt HD	21%	Leve hta			
<b>Siedy 2010 (100)</b>	Dosis (mg/kg)	1,68	0,21	Dolor inyección	4%	11%	-	-	P y E son agentes seguros para CVE T des menor y menos EA con P F confunde P superior
	Tin (min)	-	-	Náusea	1%	7%			
				Apnea	6%	4%			
	T des (min)	4,7±2,2	6,7±4	Mioclónía	10%	28%			
				Alt HD	Leve hta	Leve hta			
<b>Kalogridaki 2011, PA; (46)</b>	Dosis (mg/kg)	0,5	0,1	Dolor inyección	28%	19%	24%	10%	P y E proveen excelentes condiciones para CVE E T in menor, > estabilidad HD
	Tin (min)	118±95	49±47	Náusea	-	-			
				Apnea	28%	40%			
	T des (min)	204±117	195±152	Mioclónía	0%	52%			
				Alt HD	20%	0%			
<b>Hullander 1993, PA; (40)</b>	Dosis (mg/kg)	1,4±0,3	0,22±0,06	Dolor inyección	0	0	0	0	Tanto P como E son buenas alternativas para CVE por su ausencia de NV y de recuerdo. E > mioclo P> hta
	Tin (min)	2,2 ± 0,7	2,3 ± 0,8	Náusea	0	0			
				Apnea	10%	5%			
	T des (min)	4,5 ± 2,0	4,6 ± 2,1	Mioclónía	0%	45%			
				Alt HD	-7,2±7,3	+ 15,3(±7,9)			

PA= prospectivo, aleatorizado, P= propofol, E= etomidato, Tin= tiempo de inducción, T des= tiempo de despertar, Mioclon= mioclónías, Alt= alteraciones HD= hemodinámicas, NV= náuseas, vómitos, <sup>1</sup>sensación desagradable/dolor.

En todos los estudios tanto el propofol como el etomidato resultaron ser fármacos aceptables para la CVE. El propofol produce más depresión respiratoria (6-28% frente a etomidato 0-40%) y tendencia a la hipotensión (que en ningún caso tuvo consecuencias clínicas) y el etomidato más mioclónías (28-45%) (que tampoco tuvo repercusión clínica pero sí interferencias para leer adecuadamente el electrocardiograma). En tres de los cuatro estudios, el tiempo de despertar fue más prolongado con el etomidato que con el propofol. La aparición de recuerdo fue más frecuente en 2 de los 4 estudios, pero en cada uno con un fármaco diferente, circunstancia que se explica por las diferentes dosis empleadas<sup>90,92-4</sup>.

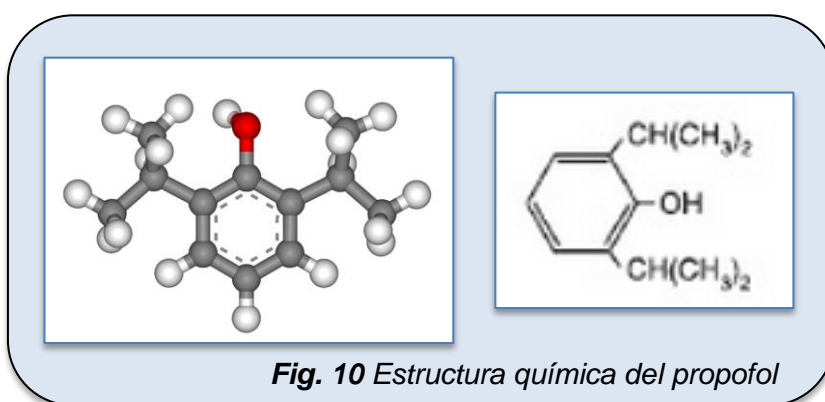


## IV. Propofol

Desde su introducción por Kay y Rolly en el año 1977 el propofol se ha convertido en el fármaco anestésico más empleado en la práctica clínica diaria. Esto se debe a las ventajas que ofrece respecto otros fármacos entre las que destacan: rápido inicio de acción con pronta recuperación, estabilidad hemodinámica (cuando se utiliza a dosis adecuadas), disminución de la irritabilidad de la vía aérea superior (importante durante la inducción), disminución de la presión intracraneal y un alto índice de seguridad para su uso en pacientes con porfiria e hipertermia maligna.

Su mecanismo de acción se produce mediante la modulación o activación de ciertas subunidades del receptor GABA A, sobre todo de la subunidad beta y probablemente mediante cierto bloqueo glutamatérgico a través del bloqueo de receptores NMDA, además de actuar sobre receptores de glicina. El receptor GABA A es el canal iónico más frecuente en el cerebro de los mamíferos, se encuentra distribuido por todo el sistema nervioso central, está mediado por ligando y es de rápida inhibición. Presenta una estructura pentamérica con cinco subunidades y se halla más frecuentemente en la membrana postsináptica, si bien también pueden localizarse fuera de la unión sináptica en otras áreas del cerebro<sup>95-6</sup>.

El propofol es el 2,6-di-isopropil-fenol (IC 35868) (fig. 10). Su peso molecular es de 178. El propofol puro se presenta bajo la forma de un líquido claro o discretamente amarillo pajizo, muy poco soluble en el agua (coeficiente octanol/agua de 15 para un pH = 7,4) y con un pKa en el agua de 11. Es isotónico y posee un pH neutro. La formulación actual posee una concentración al 1 % (10 mg/ml), y al 2 %.



de ser almacenado entre 2 y 25 °C. El propofol, anillo fenólico con dos grupos isopropil, es insoluble en agua, por lo que su presentación es en

forma de emulsión lipídica. La formulación actual contiene 10% lecitina de soja, 2,25% glicerol, un 1,2% de lecitina de huevo purificada y, para evitar el crecimiento bacteriano, edetato sódico a un 0,005%. El contenido lipídico del fármaco produce entre otras desventajas aporte lipídico, riesgo de contaminación bacteriana y dolor en la inyección. La alergia al huevo no necesariamente contraindica el uso de propofol porque la mayor parte de alergias se relacionan con reacciones a la clara de huevo (ovoalbúmina) mientras que la lecitina de huevo se extrae generalmente de la yema. La administración intravenosa de esta preparación puede producir dolor debido a la fracción libre de propofol en la fase acuosa o al disolvente lipídico en que se halla contenido. La administración conjunta de 10-20 mg de lidocaína podría mitigar la aparición de dicha molestia<sup>95</sup>.

En los últimos años se ha desarrollado una nueva preparación del propofol en forma de fosfopropofol (GPI 15751) cuya principal característica es que es soluble en agua<sup>97</sup>. Este profármaco es hidrolizado por fosfatasa alcalinas en la superficie de las células endoteliales dando lugar a propofol. Presenta diferencias farmacodinámicas y farmacocinéticas respecto al propofol, en particular una mayor potencia respecto a su concentración<sup>98</sup>.

## **1. Farmacocinética**

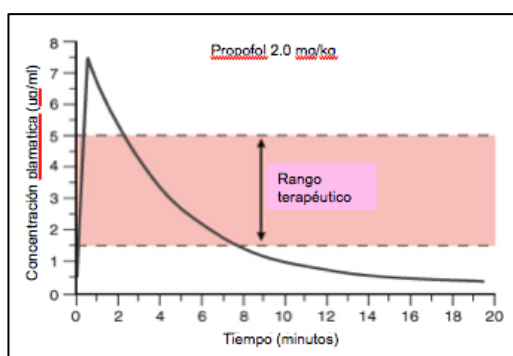
El propofol es un fármaco de corta duración con un volumen de distribución grande, con un elevado aclaramiento total y con una elevada unión a albúmina plasmática, eritrocitos y lipoproteínas (la fracción libre es menos del 3%). En general se considera que presenta un modelo de distribución bicompartimental<sup>99</sup>, estos compartimentos serían el compartimento central (sangre o plasma) y los tejidos altamente perfundidos (cerebro, corazón, músculo, riñón). Presenta una rápida distribución con una semivida inicial de entre 1-8 minutos y rápida eliminación con una semivida de eliminación bifásica, inicial de 40 minutos y terminal de 4-7 horas. El volumen de distribución es de alrededor de 2-10 l/kg, del compartimento central se ha calculado entre 20-40 litros y el volumen de distribución del estado estacionario de entre 70-150 litros<sup>100</sup>.

La constante de equilibrio es de alrededor de 0,3-1 minuto, con un inicio de acción (dependiendo de la dosis) entre 9-51 segundos (media 30 segundos), la

semivida de equilibrio entre la concentración máxima y el efecto en el electroencefalograma (EEG) es de 2,5 minutos. El tiempo en alcanzar el efecto máximo es de 90 a 100 sg. La duración del efecto (depende de la dosis) oscila entre 3 y 10 minutos.

La mayor parte del propofol se metaboliza en hígado mediante la conjugación con glucurónido y sulfato dando lugar a metabolitos no activos e hidrosolubles, glucurónido de propofol, glucuronidoquinol y 4-quinosulfato, que son excretados por el riñón (menos del 1% se excreta sin modificar por riñón). Estudios de farmacocinética realizados en transplante hepático durante la fase anhepática han demostrado la existencia de metabolismo extrahepático, fundamentalmente en pulmón y riñón<sup>95</sup>.

Existe una gran variabilidad en la farmacocinética del propofol. Factores que influyen y que han sido ampliamente estudiados son la edad, el peso corporal, el estado físico del paciente, la genética y factores ambientales<sup>96,101</sup>. Los pacientes de edad avanzada (mayores de 60 años) presentan una disminución del aclaramiento y el sexo femenino mayores ratios de aclaramiento y mayores volúmenes de distribución. Lo cual sugiere que pacientes de mayor edad podrían requerir menos dosis y pacientes de sexo femenino mayores dosis. Asimismo se describió que el uso durante cirugía abdominal podría reducir el aclaramiento del propofol por lo que se precisarían dosis menores en este tipo de cirugías<sup>99</sup>.



**Figura 11** . Representación de la evolución en el tiempo de las concentraciones sanguíneas del propofol tras una dosis de inducción de 2 mg/kg. Miller Anestesia. Sexta Edición.

## 2. Efectos clínicos

El propofol se desarrolló inicialmente como una alternativa al pentotal y al metohexital para la inducción de la anestesia general. Las principales ventajas de su uso frente a barbitúricos se refirieron inicialmente como reducción de la fatiga y de la



somnolencia al despertar, permitiendo una recuperación cognitiva y psicomotora mejor y más rápida así como una menor incidencia de efectos adversos como náuseas y vómitos. Con el tiempo su uso se ha extendido sobre todo en áreas fuera de quirófano así como en unidades de cuidados intensivos debido fundamentalmente a su rápida recuperación<sup>99</sup>.

A continuación se describen sus efectos clínicos<sup>100</sup>:

a) Cardiovascular. Produce una disminución de la TA debido a un descenso de las resistencias vasculares periféricas, de la contractilidad cardíaca y de la precarga (hipotensión en adultos 3-26%). Los factores que exacerban la hipotensión incluyen dosis altas de fármaco, elevada velocidad de inyección, pacientes hipovolémicos, pacientes con fracción de eyección del ventrículo izquierdo disminuida (FEVI <50%), pacientes con resistencias vasculares periféricas disminuidas (sepsis) y edad avanzada (por disminución del volumen de distribución). Rara vez produce bradicardia. Los cambios en la FC y el gasto cardíaco son transitorios e intrascendentes en pacientes sanos pero podrían producir complicaciones en pacientes susceptibles.

b) Respiratorio. Es un potente depresor respiratorio que generalmente produce apnea tras una dosis de inducción (2 mg/kg). Produce inhibición de la respuesta ventilatoria hipóxica e inhibe la respuesta normal frente a la hipercapnia. Se recomienda su uso sólo por profesionales con conocimientos en el manejo de la vía aérea. La incidencia de apnea en adultos con dosis habituales está en torno al 12-24%, aunque naturalmente depende de las dosis utilizadas.

c) Cerebral. Produce disminución del flujo sanguíneo cerebral y de la presión intracraneal. Si no se toman las debidas precauciones el propofol puede producir una disminución crítica de la presión de perfusión cerebral en pacientes con hipertensión intracraneal. Produce igual grado de protección que el tiopental en isquemia focal. Presenta propiedades anticonvulsivas aunque en la inducción puede presentar movimientos anormales (3-10%), incluso opistótonos, mimetizando crisis tónico-clónicas. Su actividad anticonvulsiva es patente e incluso se han descrito series de casos de reversión del estatus epiléptico refractario.

d) Dislipemia: la formulación actual contiene un 10% de emulsión de soja por lo que, en perfusiones continuas, es esperable que pueda producir hipertrigliceridemia.

Cuando los niveles de triglicéridos son mayores de 500 mg/dl hay riesgo de pancreatitis, por lo que se recomiendan controles en perfusiones de > 48h.

e) Produce dolor a la inyección (18%) por lo que se recomienda administrar lidocaína previamente o durante la inyección.

f) Liberación de histamina. Si bien puede producir liberación de histamina, el uso de propofol se asocia a una menor incidencia de sibilancias que el uso de etomidato o tiopental.

g) Otras características del propofol son sus propiedades antipruriginosas, su capacidad antiemética y la disminución de la presión intraocular.

h) Síndrome de infusión del propofol. Una complicación rara pero que asocia una elevada mortalidad es el denominado síndrome de infusión del propofol caracterizado por arritmias, insuficiencia cardíaca, hiperkalemia, dislipemia, acidosis metabólica, y/o rabdomiolisis o mioglobinuria con fracaso renal. Factores de riesgo incluyen sepsis, daño cerebral importante, alteración en el aporte de oxígeno, y la administración de dosis elevadas de propofol (>83 mcg/kg/min o >5mg/kg/h durante > 48 horas) aunque también se ha descrito tras perfusiones de corta duración<sup>99,102-3</sup>.

### 3. Efectos secundarios y precauciones

Los efectos secundarios más frecuentes son: depresión cardiorrespiratoria sobre todo en pacientes con baja reserva funcional; sepsis, secundaria al mal manejo del fármaco con sobrecrecimiento bacteriano; agitación psicomotriz cuando se suspende súbitamente e hiperlipidemia cuando se emplean dosis elevadas durante un tiempo prolongado<sup>102</sup>. El propofol rara vez causa hipersensibilidad, reacciones anafilácticas o anafilactoides, angioedema, broncoespasmo o eritema. Debe evitarse su uso en pacientes con alergia al huevo o a productos derivados de la soja.

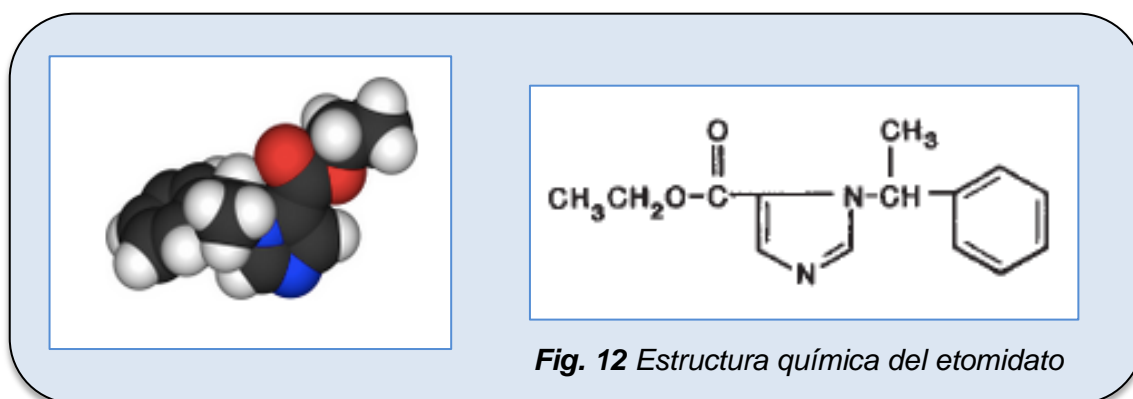
En pacientes con patología cardíaca grave (por ejemplo, fracción de eyección del ventrículo izquierdo menor del 50%) o pacientes hipotensos pueden presentar reacciones adversas cardiovasculares más severas que los pacientes sin patología cardíaca previa. En estos pacientes se recomienda la administración lenta y titulada de las dosis de propofol. Por los efectos depresores en la ventilación también se debe emplear con precaución en pacientes con patología respiratoria.



## V. Etomidato

El etomidato fue sintetizado en 1971 y utilizado por primera vez en 1973. Su uso se ha ido extendiendo debido a su perfil farmacocinético pero sobre todo debido a su escasa repercusión sobre la hemodinámica del paciente, lo que le ha convertido en fármaco de elección en pacientes inestables hemodinámicamente. También resulta interesante porque no libera histamina. Su uso viene limitado por sus efectos secundarios, náuseas, vómitos, mioclonías e inhibición de la síntesis de cortisol.

El etomidato es un imidazol carboxilado que no está estructuralmente relacionado con otros agentes anestésicos. Su peso molecular es de 244,29. Se suministra en forma de un polvo blanco cuyo punto de fusión es de 68 °C. Su molécula es muy lipófila, con un coeficiente de partición elevado ( $\log P = 2,99$ ). Es una base débil con un  $pK_a$  de 4,26, lo que explica que a un pH fisiológico de 7,40 esté muy poco ionizada (1%). Se une a proteínas de forma moderada (76,5%), fundamentalmente a la albúmina; sólo un 2,5% se une a gammaglobulinas<sup>104</sup>. El anillo imidazólico le proporciona hidrosolubilidad en soluciones acídicas y liposolubilidad a pH fisiológico. Contiene un carbono quiral que le permite estereoselectividad. El enantiómero R más potente y el utilizado en clínica y el enantiómero S, con poca potencia, no empleado en clínica<sup>95</sup>. La preparación contiene propilenglicol lo que puede causar dolor en la inyección que se puede minimizar mediante la inyección previa de lidocaína.



Su mecanismo de acción no es del todo conocido pero se sabe que inhibe la sustancia reticular mediante unión a receptores GABA, con afinidad especial por la subunidad beta del receptor GABA tipo A. Parece que produce anestesia modulando o activando receptores GABA A permeables al cloro<sup>105</sup>. Presenta efectos desinhibitorios

en zonas que controlan la actividad motora extrapiramidal, lo que se cree responsable de la aparición de mioclonías hasta en un 30-60% de los pacientes.

## **1. Farmacocinética**

A pesar de que presenta un alto grado de unión a proteínas (80%), el etomidato se caracteriza por una rápida inducción (efecto máximo 1 minuto) debido a que a pH fisiológico es muy liposoluble y presenta una gran fracción no ionizada. La redistribución del fármaco produce un descenso en la concentración plasmática que permite el rápido despertar del paciente (3-5 minutos tras dosis única). El etomidato es hidrolizado rápidamente por las esterasas hepáticas, por lo que se puede equiparar su aclaramiento plasmático total a su aclaramiento hepático, que es muy elevado (coeficiente de extracción 0,8). Esto produce que cualquier reducción del flujo sanguíneo hepático disminuya también el aclaramiento plasmático. A pesar de la fracción tan pequeña de fármaco que llega al compartimiento central, su elevado coeficiente de extracción permite eliminar este fármaco con gran rapidez: un 90% en 24 horas, fundamentalmente por vía urinaria (78%). Sólo un 2% del producto se elimina sin alterar; el resto se elimina en forma de metabolitos inactivos, fundamentalmente el ácido carboxílico<sup>104</sup>.

La inyección única de etomidato (0,3 mg/kg) sigue un modelo de distribución tricompartmental, con una semivida de distribución inicial de 2,7 minutos, una semivida de redistribución de 29 minutos y una semivida de eliminación de 2,9-5,3 horas<sup>95</sup>. Como ya se ha comentado anteriormente tiene un gran aclaramiento hepático, pero el responsable de su corto efecto clínico es la redistribución, con una duración del efecto de aproximadamente 3 minutos y medio. Posee un rápido inicio de acción, entre 30 y 60 segundos. Su efecto máximo se ha descrito a los 60 segundos. El volumen de distribución en estado de equilibrio es de 2-4,5 l/kg. Presenta una unión a proteínas en torno al 76%, por lo que estados de hipoproteinemia pueden aumentar la fracción libre de fármaco y por tanto su efecto farmacológico<sup>105</sup>.

## **2. Efectos clínicos**

Dentro de los fármacos anestésicos el etomidato corresponde a los denominados hipnóticos puros, sin acción analgésica.

a) Cardiovascular. Tiene mínimos efectos a nivel cardiovascular, a dosis habituales (0,2 mg/kg) los parámetros hemodinámicos habituales (presión arterial, presión venosa central, presiones pulmonares, y resistencias vasculares sistémicas) se modifican levemente lo que se traduce en un mínimo descenso de la tensión arterial. Induce vasodilatación coronaria con aumento del flujo coronario en torno al 19% sin que se objetiven cambios significativos en el consumo de oxígeno. La contractilidad cardíaca y el gasto cardíaco rara vez se modifican. La frecuencia cardíaca puede elevarse transitoriamente<sup>105</sup>. Estudios experimentales realizados en células cromafines bovinas demostraron que la aplicación directa de etomidato sobre dichas células produce una estimulación del R GABA A que a su vez se traduce en un aumento del calcio intracelular y, secundariamente liberación de catecolaminas. Los autores concluyen que los niveles de catecolaminas pudieran elevarse tras la administración de etomidato<sup>106</sup>.

b) Respiratorio. Induce una ligera depresión respiratoria dosis dependiente que aumenta si en la inducción se asocian opioides como el fentanilo. Se ha observado que inicialmente produce un aumento de la frecuencia respiratoria que se puede seguir de una breve apnea con un ligero aumento del CO<sub>2</sub> sin modificarse la presión arterial de oxígeno. El etomidato no produce liberación de histamina.

c) Cerebral. Disminuye el metabolismo cerebral, el flujo sanguíneo cerebral y la presión intracraneal. Debido a que produce mínimos efectos cardiovasculares, la presión de perfusión cerebral se mantiene de manera adecuada. Los cambios electroencefalográficos son parecidos a aquellos que suceden con barbitúricos si bien produce una estimulación de potenciales evocados. Produce mioclonías (33%) y movimientos esqueléticos y oculares anormales.

d) Endocrino. produce supresión adrenocortical por inhibición reversible dependiente de la dosis de la 11-beta hidroxilasa. En un estudio prospectivo, Vincclair M<sup>107</sup> et al. determinaron la incidencia y duración de supresión adrenal inducida tras la administración de una monodosis de etomidato. Incluyó 40 pacientes y se realizaron mediciones de cortisol y 11 betadesoxicortisol basales y 60 minutos tras el test de estimulación con corticotropina. A las 12 horas la incidencia de insuficiencia adrenal relacionada con etomidato fue de un 80%, que disminuyó al 9% a las 48 h y al 7% a las 72 horas. Concluyen valorando la posibilidad de administrar corticoides en las primeras

48 horas tras la administración de etomidato en aquellos pacientes en que se pueda demostrar insuficiencia suprarrenal.

e) Estudios experimentales en ovejas han demostrado que el etomidato pasa la placenta pero se elimina en el feto tan rápido como en la madre.

f) Reduce considerablemente la presión intraocular, sobre todo si se combina con fentanilo, el descenso puede llegar hasta el 60%.

### **3. Efectos secundarios y precauciones**

Los efectos secundarios más frecuentes son<sup>100</sup>: náuseas y vómitos (>10%), dolor a la inyección (30-80%) y mioclonías (33%). Menos frecuentes (<1%), pero potencialmente más graves son apnea, arritmias, bradicardia, disminución de la síntesis de cortisol, hipertensión, hiperventilación, laringoespasma y taquicardia.

El etomidato debe ser administrado únicamente por vía intravenosa. Se debe evitar la inyección intraarterial ya que puede provocar necrosis tisular. La inyección extravascular causa dolor local severo.

Como ya se ha comentado anteriormente, durante la inducción, pero especialmente durante el mantenimiento de la anestesia, se han descrito casos de niveles reducidos de cortisol sérico, insensibles a la administración de ACTH. Por lo tanto, etomidato no debe ser utilizado en infusión continua.

La anestesia con etomidato se puede realizar sin riesgo adicional en pacientes con epilepsia, glaucoma o historial conocido de hipertermia maligna.

En experimentos con animales, el etomidato ha demostrado poseer potencial porfirigénico. Por lo tanto, no se debe administrar en pacientes con alteraciones hereditarias de la biosíntesis de hemo, a menos que no exista una alternativa más segura.

## VI. Análisis biespectral (BIS)

### 1. DEFINICIÓN DE CONSCIENCIA. DESPERTAR INTRAOPERATORIO. FACTORES DE RIESGO

“Being aware is not being conscious... Consciousness is being aware that we are aware”<sup>§</sup>. El definir el estado de consciencia de un paciente puede ser una tarea compleja, pero más complejo resulta aún definir los estados de inconsciencia en los que el paciente puede o no presentar recuerdo del proceso. En la actualidad se debate si la consciencia es un estado del todo o nada, es decir, si se está consciente o no se está consciente. La intención al anestesiarse a un paciente es evitar cualquier tipo de malestar o sufrimiento durante el procedimiento que se le va a realizar. Durante las anestias generales (donde se emplean relajantes musculares), el paciente debería estar inconsciente a lo largo de todo el procedimiento y no tener ningún recuerdo del mismo. Ésta sería la situación ideal pero en ocasiones se producen estados de aparente inconsciencia en los que el paciente refiere un recuerdo intraoperatorio no deseado.

#### 1.1 Definición de despertar intraoperatorio

El despertar intraoperatorio (DIO) se define como un estado de consciencia durante el procedimiento acompañado de un recuerdo explícito de sucesos intraoperatorios<sup>108-9</sup>. Sebel<sup>110</sup>, en un estudio prospectivo que incluyó a 19.575 pacientes identificó un total de 25 casos de DIO, lo que estimó una incidencia del 0,13%. Asumiendo que se realizan unos 20 millones de cirugías al año en EEUU cabría esperar que sucedieran unos 26.000 casos cada año sólo en Estados Unidos, lo cual no es una cifra nada despreciable. Posteriormente Pollard<sup>111</sup> (n=211.842 cirugías) halló una menor incidencia de despertar intraoperatorio, en torno al 0,0068%, debido probablemente a la mejora en la monitorización y concienciación por parte de los profesionales. La realidad es que hoy en día es un efecto secundario no deseado cuya incidencia oscila desde el 0.0068% al 1%, éste último en pacientes de alto riesgo.

---

<sup>§</sup> *Estar despierto no es estar consciente...La consciencia consiste en ser consciente de que se está despierto.*



## 1.2 Causas y factores de riesgo de despertar intraoperatorio

El DIO puede deberse a causas relacionadas con el profesional, con el paciente o con la técnica empleada. Entre las más frecuentes se hallan<sup>112-3</sup>:

-Infradosificación anestésica. Puede ser debido a un error en la administración, una técnica anestésica inadecuada, porque se juzgue peligroso administrar la dosis recomendada o bien debido a la idiosincrasia del paciente que no responde a las dosis habituales.

-Aspectos técnicos. Debido a errores humanos o técnicos entre los que destacan: intubación difícil, errores de perfusiones, accesos periféricos extravasados, errores de medicación o de administración entre otros.

-Anestesia total intravenosa. Se asocia a una mayor incidencia de despertar intraoperatorio. La anestesia inhalatoria permite ajustar la dosis en tiempo real mediante la concentración espirada de gases. Sin embargo, durante la anestesia total intravenosa es difícil saber exactamente la concentración de fármaco en sangre.

-Resistencia a la anestesia. La respuesta a los distintos fármacos anestésicos implica gran cantidad de receptores a nivel central y periférico. Mutaciones en los genes de los receptores o en los genes responsables de su metabolismo podrían alterar la respuesta a los mismos.

-Dosis relacionada con la estabilidad médica del paciente. Determinadas cirugías (trauma, cardíaca o cesáreas urgentes) o circunstancias médicas del paciente (hipovolemia, shock) pueden inducir a utilizar menos dosis de la necesaria en aras de mantener una estabilidad hemodinámica adecuada.

-Uso de relajantes neuromusculares. Este es, sin duda, un factor de riesgo y de severidad en la aparición de despertar intraoperatorio.

A su vez los pacientes pueden presentar factores de riesgo asociados al DIO. Para identificar a los pacientes de riesgo se han definido unos criterios mayores y menores. Se define un paciente de riesgo si cumple un criterio mayor o dos menores<sup>113</sup>.

*a) Criterios mayores:*

- historia previa de despertar intraoperatorio
- tratamiento mantenido con antiepilépticos, benzodiacepinas, opiáceos o abuso de fármacos, adicción o ingestión de drogas ilícitas (cocaína, heroína, alcohol, etc...)
- fracción de eyección de ventrículo izquierdo menor de 40%
- historia previa de intubación difícil o vía aérea presumiblemente difícil
- pacientes clasificados como ASA 4 (aquellos que presentan una patología que es una amenaza para la vida) ó 5 (aquellos que no sobrevivirán sin la cirugía), valorado éste según la clasificación de la American Society of Anesthesiologists (ASA), estenosis aórtica, enfermedad pulmonar terminal, baja tolerancia al ejercicio, hipertensión pulmonar o cirugía cardiaca abierta.

*b) Criterios menores:*

- uso preoperatorio de betabloqueantes
- enfermedad pulmonar obstructiva crónica (EPOC)
- fumador 2 paquetes al día
- obesidad (IMC >30)

El despertar intraoperatorio constituye una complicación anestésica grave asociada a la aparición de secuelas psicológicas a largo plazo, de los cuales el más grave es el denominado síndrome de estrés postraumático. Incluye la aparición de pesadillas, alteraciones del sueño, sueños y/o pensamientos inquietantes, irritabilidad y evitación de la asistencia sanitaria. Es un cuadro que es necesario diagnosticar y tratar con un enfoque pluridisciplinar<sup>113-5</sup>.

## 2. VALORACIÓN DE LA CONSCIENCIA

Se han descrito dos tipos de memoria, la implícita y la explícita. La memoria implícita, inconsciente, nos permite realizar actos sin necesidad de recordar experiencias previas. La memoria explícita recoge conscientemente experiencias previas o información, que se utilizan en el desarrollo de una idea, actividad o movimiento. El DIO puede afectar a cualquiera de las dos memorias, pero el cuadro más grave aparece cuando se ve implicada la memoria explícita. El paciente recuerda

perfectamente detalles de la cirugía como si fueran meros espectadores de lo que allí está sucediendo. Suelen recordar conversaciones exactas mantenidas entre los profesionales, sensación de corte y manipulación de su cuerpo, y en los casos más graves incluso dolor<sup>113-4</sup>. La aparición de movimiento (reflejo de retirada) durante una cirugía en un paciente en que no se empleen relajantes neuromusculares puede suceder estando el paciente completamente inconsciente, pues es un reflejo que depende de médula espinal y no alcanza centros superiores. Los pacientes que padecen un despertar intraoperatorio lo refieren como una de las peores experiencias de su vida. La percepción de dolor o manipulación quirúrgica sumado al hecho de estar consciente, puede suponer la aparición del ya citado síndrome de estrés postraumático, idéntico al que aparece en víctimas de guerra o tras un trauma importante.

Como se comprenderá, si aún hoy existe cierta dificultad para definir los distintos estados de consciencia y si, además, no se conocen con exactitud los mecanismos neurofisiológicos implicados, más difícil será aún el medir la consciencia propiamente dicha. A lo anterior se añade que el anestesiólogo se enfrenta a un paciente sordo, ciego, mudo y, si además se emplean relajantes musculares, sin capacidad de movimiento. La posibilidad de poder medir la consciencia sería una herramienta muy útil para emplear no sólo el fármaco idóneo con cada paciente sino también para el exquisito empleo de dosis, evitando así tanto infra como supradosificaciones. Indudablemente esto revertiría en una reducción de efectos secundarios no deseados y frecuentemente asociados al empleo de anestésicos generales (hipotensión arterial, depresión respiratoria, somnolencia residual o despertar intraoperatorio, entre otros).

Tradicionalmente se han empleado medidas y signos clínicos indirectos entre los que se incluyen reflejos somáticos (reflejo de retirada) y reflejos del sistema nervioso autónomo (hipertensión, taquicardia, sudoración, dilatación pupilar, lacrimo, variación del patrón respiratorio o agitación). Numerosos estudios han demostrado la inexactitud de estos parámetros para determinar el grado de profundidad anestésica<sup>115-6</sup>.

En los últimos años se han desarrollado diferentes métodos cuantitativos enfocados específicamente a la determinación del grado de hipnosis. De todos ellos los

más empleados son los monitores de concentración espirada de gases y los monitores de actividad cerebral basados en el procesamiento del electroencefalograma<sup>117</sup>.

Dentro de los monitores de concentración espirada de gases conviene recordar dos conceptos:

a) **Concentración alveolar mínima (CAM).** La concentración alveolar mínima de un agente anestésico es la concentración espirada a la cual el 50% de los pacientes no responden con movimiento a un estímulo doloroso. Dado que tiene que abolir además los reflejos espinales es ligeramente superior a la CAM necesaria para la simple supresión de la conciencia o memoria (definida como CAM-awake), lo que nos permite trabajar con cierto margen de seguridad.

b) **ETAC (“end-tidal anesthetic concentration”).** Es la concentración exhalada de anestésico inhalatorio. Se utiliza para ajustar la dosis en función de las necesidades del paciente. Habitualmente se debe mantener entre 0,7-1,3 de la CAM del agente inhalatorio empleado para evitar el DIO. No existe un parámetro correlacionado que pueda emplearse con agentes anestésicos intravenosos.

Respecto a la monitorización cerebral cabe destacar el electroencefalograma (EEG) no procesado, el EEG procesado y los potenciales evocados sensoriales.

Ya sea un monitor de gases espirados o un monitor de análisis electroencefalográfico, las características ideales, cuando se piensa en un monitor de conciencia serían:

- permitir predecir si la cantidad de anestésico es la adecuada
- reflejar cambios en tiempo real de la concentración de los agentes anestésicos
- ser sensible al estímulo quirúrgico así como a otros estímulos
- disponer de una escala común para todos los anestésicos
- ser sencillo de usar
- ser económicamente rentable.

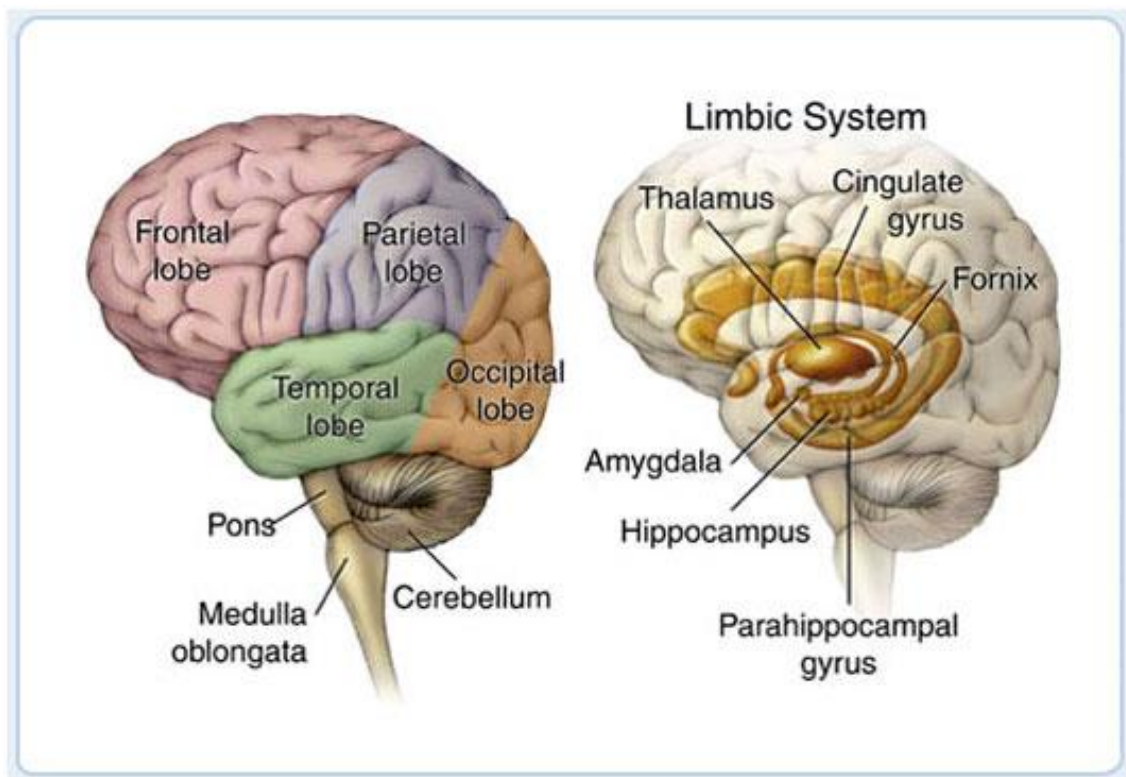
### 3. MONITORIZACIÓN CEREBRAL. EL ELECTROENCEFALOGRAMA

En cada célula del organismo se produce un flujo de iones que a su vez genera un potencial eléctrico cuantificable en la superficie de membrana. A la superficie cutánea llegan corrientes macroscópicas, resultado de la suma de millones de corrientes microscópicas de cada una de las células eléctricamente activas del cuerpo humano. El registro de estos potenciales bioeléctricos del corazón dio lugar al electrocardiograma y en el cerebro al electroencefalograma.

El electroencefalograma es, por tanto, el resultado de la suma de potenciales postsinápticos del córtex cerebral, producidos por los millones de sinapsis que suceden entre las dendritas de las neuronas del córtex, fundamentalmente de las neuronas piramidales. Los millones de potenciales postsinápticos se disparan de modo asíncrono a lo largo de todo el córtex produciendo una señal sumatoria compleja que se detecta a través de los electrodos situados en el cuero cabelludo. El procesamiento de estas complejas señales permite la transformación en ondas, que, aunque complejas, pueden ser interpretables. A diferencia del electrocardiograma, el electroencefalograma no presenta un patrón repetitivo, obvio, en el que la forma de las ondas se correlacione con eventos específicos subyacentes, sino que presenta un patrón que parece aleatorio y resulta difícil de interpretar. Como ya se ha comentado anteriormente, las ondulaciones de los potenciales eléctricos registrados se denominan ondas cerebrales y el registro de dichas ondas electroencefalograma. La intensidad de onda oscila entre 0-200 microvoltios y la frecuencia entre 1-50 Hz. Los ritmos cerebrales están controlados por la interacción del córtex, el tálamo, el sistema límbico y el tronco cerebral y dependen en mayor o menor medida de otros parámetros fisiológicos como el flujo sanguíneo o el metabolismo cerebral<sup>105</sup>.

Nuestro principal problema al tratar los pensamientos y la consciencia es que no conocemos el mecanismo neuronal de un pensamiento. Un pensamiento es el resultado del patrón de estimulación de muchas estructuras diferentes del sistema nervioso al mismo tiempo y en una secuencia definida, en la que probablemente se vean involucrados de forma más importante la corteza cerebral, el tálamo, el sistema límbico y la formación reticular superior del tronco<sup>118</sup>. Durante el estado consciente se

registra una actividad aparentemente “desorganizada” debido a que las neuronas trabajan de manera más independiente unas de otras. Los fármacos anestésicos y otros mecanismos que disminuyen la consciencia producen un aumento de la sincronía cortical. Desde el punto de vista anatómico la sincronía y el nivel de consciencia dependen de las conexiones corticales con el tronco y el tálamo. Se han descrito ondas rítmicas endógenas de 40 Hz originadas en el tálamo y dirigidas hacia el córtex, que, aunque se desconoce exactamente su función, sí se sabe que son un mecanismo imprescindible para la aparición de la consciencia, por lo que se denomina a estos circuitos marcapasos cerebral. La administración de anestésicos generales produce la aparición de ondas de frecuencia lenta que nacen de las regiones posteriores cerebrales y se dirigen a regiones frontales, con especial interés en las vías parietofrontales<sup>118-9</sup>.



**Figura 13.** Arquitectura cerebral y sistema límbico.

### 3.1 Interpretación del electroencefalograma

Parte de las ondas cerebrales son irregulares y difíciles de clasificar, sin embargo, la mayoría presentan patrones reconocibles que se describen a continuación.

- Durante la fase de vigilia activa el patrón predominante son las ondas beta, ( $\beta$ ) con frecuencias entre 14-50 Hz y bajo voltaje. Se localizan con mayor intensidad en regiones parietales y frontales.

- Cuando la persona está despierta pero tranquila (ojos cerrados) aparecen las ondas alfa, ( $\alpha$ ) con frecuencias entre 8-13 Hz. Se localizan con mayor intensidad en región occipital. Estas ondas desaparecen durante el sueño profundo y cuando se dirige la atención hacia algún tipo de actividad mental.

- Los estados del sueño se definen convencionalmente de acuerdo a las recomendaciones realizadas por Rechtschaffen y Kales (R&K)<sup>120</sup> en el año 1968. De acuerdo a esta clasificación el sueño se divide entre dos períodos, que más o menos se van alternando cada 90 minutos. Uno denominado sueño “no REM”, de ondas lentas, y el otro sueño REM (“rapid eye movement”), caracterizado por la aparición de ondas  $\beta$  de muy alta frecuencia y muy bajo voltaje, desincronizadas y con un patrón muy difícil de distinguir del estado de vigilia alerta. La fase REM se caracteriza por movimientos oculares rápidos, sueños, irregularidades de la respiración y frecuencia cardíaca e hipotonía musculoesquelética y de la vía aérea.

- El sueño de ondas lentas se puede dividir en 4 fases, en las que progresivamente se produce un aumento de la amplitud y disminución de la frecuencia del EEG. Se acompaña de contracción/relajación muscular, disminución de la temperatura corporal y disminución de la frecuencia cardíaca. La fase 1 presenta ondas de muy bajo voltaje y alta frecuencia. La fase 2 las ondas descritas en la primera fase pero que se ven interrumpidas por ondas similares a las  $\alpha$  llamadas husos del sueño y ondas K. Estos dos primeros estados constituyen el sueño ligero. En la fase 3 aparecen las ondas theta ( $\theta$ ) con frecuencias de entre 4 y 7Hz, que son más intensas en regiones parietales y temporales de los niños y en situaciones de frustración en algunos adultos. En la fase 4 las ondas se van enlenteciendo progresivamente hasta alcanzar el típico patrón de onda delta ( $\delta$ ), de alta amplitud y baja frecuencia (<3.5 Hz).

Este patrón de ondas delta aparece en el sueño profundo pero también en la infancia y en enfermedades orgánicas graves del cerebro<sup>114</sup>.

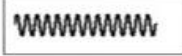



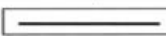
ESTADO HIPNÓTICO	CAMBIOS ELECTROENCEFALOGRÁFICOS	
RELAJADO CON LOS OJOS CERRADOS	ONDAS ALFA PREDOMINANTES	 (Ondas $\alpha$ : 7,5-12,5 Hz)
SEDACIÓN LIGERA	AUMENTO ONDAS BETA DISMINUCIÓN ONDAS ALFA	 (Ondas $\beta$ : 12,5-30 Hz)
SEDACIÓN PROFUNDA ANESTESIA GENERAL	AUMENTO ACTIVIDAD LENTA (ONDAS DELTA Y THETA) DISMINUCIÓN ONDAS ALFA Y BETA	  (Ondas $\delta$ : 1,5-3,5 Hz) (Ondas $\theta$ : 3,5-7,5 Hz)
SILENCIO CORTICAL	INHIBICIÓN DEL IMPULSO (BURST SUPPRESSION)	 Isoeléctrico

Figura . Frecuencias de banda del electroencefalograma

**Figura 14.** Frecuencias de banda del electroencefalograma.

Según aumentamos la profundidad anestésica aumenta la amplitud y disminuye la frecuencia de las ondas del EEG. Es entonces cuando puede aparecer un patrón de actividad peculiar denominado tasa de supresión (burst suppression). Se caracteriza por la alternancia de actividad de alto voltaje con períodos de bajo voltaje o incluso isoeletrícos (silencio eléctrico). Se asocia a un estado de baja demanda metabólica cerebral, que puede ser fisiológico, como mecanismo de protección, o, en el peor de los casos, patológico, por isquemia o daño cerebral<sup>118</sup>.

### 3.2. Procesamiento del electroencefalograma

El EEG es una señal analógica, continua y suave en el tiempo. Las señales digitales son diferentes porque representan puntos discretos a lo largo del tiempo. Cuando transformamos una señal analógica en digital se produce inevitablemente cierta pérdida de fidelidad pero en contrapartida obtenemos una señal más fácil de interpretar. A esto se añade el hecho de que, como sucede con todas las medidas, el proceso de medir un objeto modificará el propio objeto, y más cuanto más pequeño sea el objeto a medir, que es el caso que nos ocupa. Por lo tanto debemos tener



presente que nosotros registramos no el EEG verdadero sino cierta actividad eléctrica cerebral modificada por el propio hecho de registrar el EEG<sup>119</sup>.

Como ya se ha comentado anteriormente el procesamiento del electroencefalograma permite una interpretación más intuitiva y fácil de la actividad eléctrica que se está registrando. Se transforma la señal eléctrica en un número concreto. Para el correcto procesamiento se han precisado al menos tres pasos<sup>119</sup>:

- 1.- amplificación y filtro de la señal bioeléctrica, recogida al menos desde dos electrodos diferentes.
- 2.- digitalización de la señal amplificada generando una serie numérica temporizada.
- 3.- división de las series numéricas en segmentos de grupos contiguos, y, mediante algoritmos, asignación de un valor concreto a cada segmento expresado en forma de número.

#### **4. EL ELECTROENCEFALOGRAMA Y LA PROFUNDIDAD ANESTÉSICA**

El EEG refleja el grado de actividad del sistema nervioso central así como las variaciones producidas por la administración de fármacos anestésicos. Se deduce, por tanto, que existe una correlación entre los cambios del EEG y el grado de profundidad anestésica. La primera aproximación a la monitorización de la consciencia la realizó Caton<sup>121</sup> en 1875 al conseguir medir oscilaciones eléctricas cerebrales durante la aplicación de cloroformo. Posteriormente, y ya con un equipo más sofisticado, Berger<sup>122</sup> en 1929, registró cambios en el electroencefalograma también tras la aplicación de cloroformo que no publicó hasta 1938. En 1937 Gibbs<sup>123</sup> et al. elaboró la teoría de que mediante el análisis del electroencefalograma y de potenciales evocados (sensoriales y auditivos) sería posible cuantificar el estado de consciencia. En los últimos tiempos se han ido creando programas cuantificadores de la profundidad anestésica basándose en el EEG, que, mediante algoritmos matemáticos y análisis estadísticos, convierten la señal analógica en una medida digital en forma de unidad cuantitativa correlacionada con la profundidad anestésica. En la actualidad existen diversos tipos de monitores cerebrales, entre los que destacan el análisis biespectral (BIS monitor, Aspect Medical Systems), el índice del estado del paciente (patient state index,

Sedline, Hospira), la entropía de estado/de respuesta (General Electric Healthcare), el índice SNAP (SNAP, Stryker), narcotrend (Schiller) o el índice de estado cerebral (cerebral state index, Danmeter), entre otros. De todos ellos el más utilizado y gold-standard de la monitorización de la hipnosis es el BIS.

## 5. Desarrollo del análisis biespectral (BIS)

El análisis biespectral (BIS) consiste en una técnica estadística basada en el análisis del espectro de potencia aplicando la transformada de Fourier. Nos da información sobre la potencia, frecuencia y la fase de la señal del electroencefalograma. Todos estos parámetros son integrados en una sola variable, el índice biespectral, que es un número adimensional en una escala de 0 a 100, representando 100 un paciente despierto y 0 un paciente con silencio o supresión cortical.

Los primeros estudios publicados del análisis biespectral datan de 1971. La mezcla de subparámetros de la actividad del EEG fue desarrollada empíricamente a partir de un estudio prospectivo en voluntarios sanos anestesiados. Las mediciones se realizaron de acuerdo a objetivos clínicos de sedación y de concentración de fármacos. Estos datos se relacionaron con los datos del EEG. Aquellas secuencias en las que podía haber artefactos fueron rechazadas. Mediante análisis estadístico se eligieron las variables que mejor se correlacionaban con los objetivos clínicos. Mediante un modelo estadístico multivariable se obtuvieron series de valores continuos<sup>124</sup>.

Al no existir un gold-standard para determinar la profundidad anestésica, los primeros estudios evaluaron el poder predictivo del BIS para determinados objetivos clínicos. El primero que se analizó fue el movimiento de retirada al realizar la incisión en piel, muy parecido al concepto de concentración alveolar mínima. Se encontró una diferencia estadísticamente significativa entre valores BIS de los pacientes que se movían (BIS  $65 \pm$  (Desviación Estándar 15)) pero no en la frecuencia espectral de corte (SEF) ni en la frecuencia media frente a los que no se movían (BIS  $40 \pm$  (DE 16))<sup>124</sup>.

El siguiente parámetro clínico que se analizó fue la capacidad del BIS para predecir una respuesta hemodinámica a la intubación orotraqueal, definida ésta como una variación  $> 20\%$  en la tensión arterial o en la frecuencia cardiaca. Se encontró una

diferencia estadísticamente significativa entre pacientes con respuesta hemodinámica (BIS  $67 \pm (DE 10)$  comparados con los que no la tuvieron (BIS  $45 \pm (DE 14)$ )<sup>119</sup>.

El siguiente estudio comparó los valores del BIS con el movimiento de retirada a la incisión quirúrgica utilizando dos técnicas anestésicas (propofol-alfentanilo frente a isoflurano-alfentanilo) Se encontraron diferencias estadísticamente significativas en los valores BIS previos a la incisión quirúrgica de los pacientes que se movieron frente a los que no se movieron pero no se hallaron diferencias estadísticamente significativas entre los pacientes que no se movieron con iso-alfenta y los que no se movieron con propo-alfenta. Estos resultados sugerían que con el BIS se podría predecir la respuesta de retirada a la incisión quirúrgica. Basado en estos resultados se realizó un estudio multicéntrico que incluyó a 3.000 pacientes. Se aleatorizaron los pacientes a recibir dosis de anestésico con aparición de movimiento de retirada en el 50% de los pacientes o a recibir anestésico hasta tener un BIS  $<60$ . El tanto por ciento de pacientes que se movió en el grupo A fue del 43% frente a un 13% en el grupo B. En general, según disminuía el BIS también lo hacía la probabilidad de respuesta motora. En aquellos centros en los que se usaba mucho opiáceo parece que la correlación entre BIS y movimiento era menor<sup>124</sup>.

Al mismo tiempo se realizaron estudios en animales en los que se vio que la CAM no cambiaba tras la resección de estructuras frontocerebrales vía craneotomía. Tampoco una sección espinal a nivel C1-C2 varió la CAM. En otros estudios se aisló la circulación cerebral y la sistémica utilizando un bypass para dormir selectivamente uno u otro territorio. Cuando se anestesiaba sólo la circulación cerebral la CAM aumentaba a 2.9% frente a un 1.2% si se anestesiaba a nivel sistémico. La conclusión primaria que se obtiene de estos estudios es que el reflejo de retirada está mediado principalmente por la médula espinal. Esta separación anatómica del EEG del control motor somático en médula espinal podría explicar la incapacidad del BIS, cuyo valor deriva del análisis del EEG, para predecir el reflejo motor<sup>124</sup>.

### 5.1. Reformulación del BIS

Un nuevo estudio realizado en 72 voluntarios estableció la relación entre BIS, concentración plasmática de fármaco y grado de sedación. Los fármacos empleados fueron propofol, midazolam, isoflurano y alfentanilo. Se aumentaron

progresivamente las dosis de fármaco en cuatro pasos hasta la pérdida de conciencia. Se analizaron los datos y se encontró que los valores del BIS se correlacionaron con la escala de sedación (OAA/S) igual o mejor que entre concentraciones plasmáticas y (OAA/S). Los valores BIS que representaron inconsciencia en el 50% y el 95% de los voluntarios fueron de 67 y 50 respectivamente<sup>125</sup>.

La nueva versión 3.0 está validada en estudios prospectivos aleatorizados para identificar potenciales despertares y sobredosificación de hipnóticos si bien no predice el movimiento frente a la incisión quirúrgica ni la respuesta hemodinámica frente a la estimulación como tampoco predice el momento en que el paciente va a recuperar la conciencia<sup>124</sup>.

## 5.2. BIS y mortalidad

Monk<sup>126</sup> publicó en 2005 un estudio que incluyó a 1.064 pacientes sometidos a anestesia general para cirugía no cardíaca con monitorización con BIS. El objetivo del estudio era determinar si existía una relación entre la mortalidad del primer año con variables demográficas, clínicas, quirúrgicas o intraoperatorias. Se encontraron tres variables independientes como predictores de mortalidad: la comorbilidad del paciente (el más importante, RR 16,1), el tiempo acumulado de profundidad anestésica (BIS < 45) y la hipotensión sistólica intraoperatoria. Este estudio sugiere que el manejo anestésico intraoperatorio podría afectar a la mortalidad a largo plazo aunque se necesitarían más estudios para corroborarlo<sup>126-7</sup>.

El mismo estudio se aplicó a pacientes con comorbilidad de proceso tumoral en curso. En este caso se analizó la mortalidad en 4.807 pacientes y se volvió a encontrar un aumento de la mortalidad en aquellos pacientes con BIS < 45 el primer y el segundo año post cirugía. Sin embargo si dentro de las covariables del estudio se incluía el grado de malignidad previo, las diferencias dejaban de ser estadísticamente significativas. Coincidiendo con estudios previos, la comorbilidad, los procesos tumorales malignos en curso y la edad siguen constituyendo los predictores de mortalidad más importantes<sup>128</sup>.

El análisis de mortalidad en el B-aware que incluyó a 2.463 no demostró diferencia entre pacientes con BIS y pacientes sin BIS pero sí demostró mayor mortalidad [fundamentalmente accidente cerebrovascular (ACV) e infarto de

miocardio (IAM)] en los pacientes con valores de BIS<40 mantenidos durante más de 5 minutos intraoperatorios<sup>129-30</sup>.

### 5.3. Descripción de parámetros

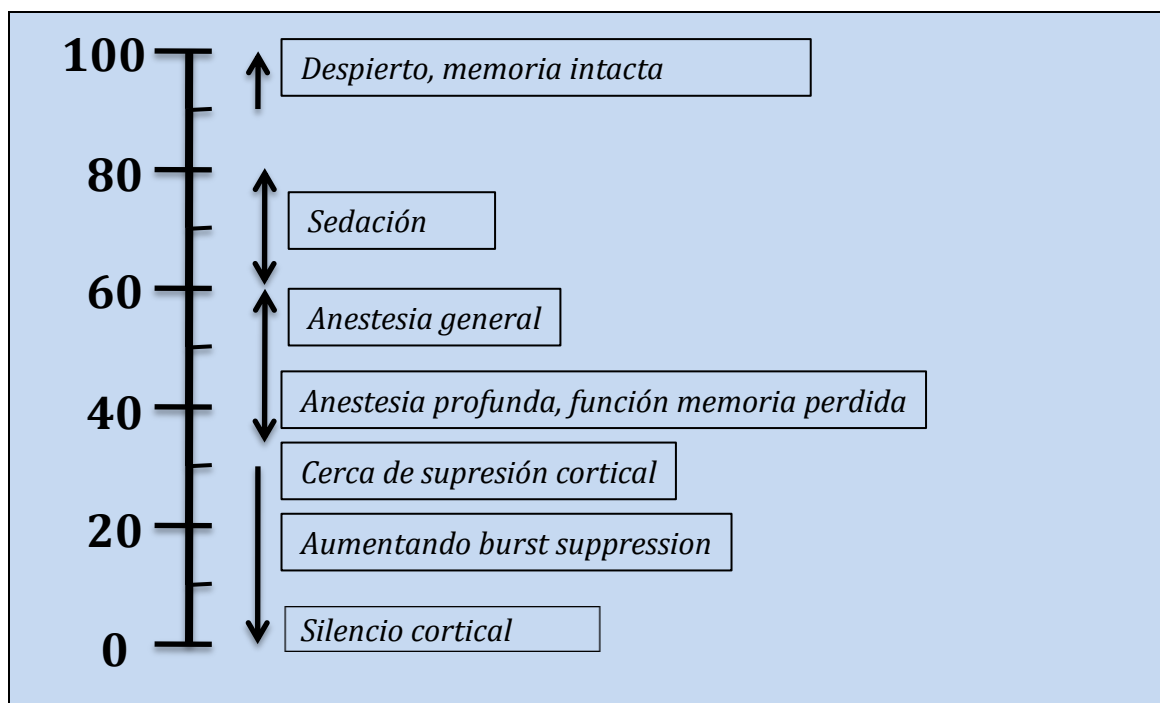
El número BIS va de 0 a 100, es adimensional y se corresponde con las situaciones clínicas que se describen a continuación. Entre 95-100 el paciente está despierto, si cierra los ojos y se relaja puede llegar a 80, pero responde ante estímulos verbales o de movimiento. Por debajo de 70 desaparece la memoria explícita y por debajo de 60 la implícita. Entre 40 y 60 se considera el rango óptimo para evitar el despertar intraoperatorio en anestesia general, rango aprobado por la FDA en el año 2003. Por debajo de 40 tenemos sobredosificación de hipnótico. El coma barbitúrico se define con BIS menor de 20 y tasa de supresión por encima del 50%. El valor 0 corresponde a supresión del EEG o silencio cortical, pero no significa muerte encefálica<sup>131</sup>.

La tasa de supresión (TS o BSR) es un parámetro que indica el tanto por ciento de EEG isoelectrico en el último minuto. Está directamente relacionado con el metabolismo cerebral por lo que se utiliza para titular los comas barbitúricos y la protección neurovegetativa en cirugía cardiaca durante la parada circulatoria total. En pacientes sanos sin utilizar altas dosis de fármacos y sin hipotermia la TS debería ser 0. Si ésta va aumentando puede estar reflejando una disminución del metabolismo cerebral producido por ejemplo por una disminución de la presión arterial, o también que sea un artefacto por mala calidad de señal<sup>132</sup>.

La barra de electromiograma (EMG) indica la presencia de señales de alta frecuencia (>30 Hz) procedentes de contracciones musculares o dispositivos mecánicos. Con el paciente despierto la barra de EMG estará llena, pero según vaya disminuyendo el tono muscular (por hipnóticos o por relajantes musculares) el EMG también disminuirá. Sin embargo esto no puede ser empleado como monitor de la relajación muscular dado que nos indica el tono muscular pero no los receptores ocupados por relajante muscular<sup>131</sup>.

La barra índice de calidad de señal (ICS) indica si la señal que recoge el monitor es válida o no. El BIS se actualiza cada segundo con un promedio de los 7 segundos

anteriores. Si el ICS disminuye indica que la calidad de la señal es peor y que el BIS no se está actualizando. Valores aceptables se consideran por encima del 50%<sup>131</sup>.



**Figura 15.** Parámetros del BIS y su correlación clínica.

#### 5.4. INTERFERENCIAS Y BIS

El uso de determinados fármacos o circunstancias pueden producir alteraciones en los valores del BIS<sup>132-3</sup>. Con el protóxido ( $N_2O$ ) se ha descrito un descenso del BIS a los 7-9 min de terminada la anestesia. Parece ser debido al peculiar fenómeno denominado supresión del EEG por privación que produce una descarga de ondas delta y theta parecido al patrón de profundidad anestésica. La ketamina no sigue el patrón habitual del resto de hipnóticos. Produce un aumento de la actividad beta lo que se traduce en un BIS elevado. Los anestésicos inhalatorios (sobre todo halotano e isoflurano) producen un aumento paradójico de los valores del BIS y cada uno produce un patrón electroencefalográfico característico<sup>127</sup>.

Existen una serie de circunstancias que producen valores de BIS por debajo de su valor real<sup>132-3</sup> entre los que destacan:

- El uso de marcapasos auricular, manta de calentamiento o sistemas electromagnéticos

-Determinadas condiciones clínicas: hipoglucemia, parada cardíaca, hipovolemia, isquemia cerebral e hipotermia

-Uso de relajantes neuromusculares no despolarizantes y despolarizantes, fundamentalmente por la desaparición del electromiograma.

Para captar con la mayor sensibilidad las señal electroencefalográfica es necesaria una amplificación de la misma, lo que aumenta la contaminación de otras actividades eléctricas. Las interferencias más frecuentes son debidas a la actividad eléctrica cardíaca, las señales electromiográficas generadas por actividad muscular o las señales electrooculares generadas por los propios movimientos oculares, sin olvidar el producido por la propia red eléctrica<sup>133</sup>.

El BIS fue inicialmente diseñado para ser utilizado en pacientes con relajación muscular porque se colocan los sensores en la frente sobre una musculatura que tiene un electromiograma muy parecido en frecuencia al electroencefalograma. El índice de calidad de señal (ICS) es un parámetro que hace referencia a las interferencias, basado en la cantidad de artefacto detectado (electromiograma, bisturí eléctrico, otras interferencias). Su valor va de 0 a 100 y cuando está por debajo de 60 el valor del BIS comienza a no ser fiable<sup>132</sup>.

### 5.5. Prevención del despertar intraoperatorio

El BIS fue aprobado como monitor de hipnosis en el año 1997 y desde entonces su uso se ha extendido a prácticamente todas las áreas quirúrgicas. En la actualidad se ha aprobado también su uso como monitor para reducir la incidencia de despertar intraoperatorio. No monitoriza ni predice una respuesta motora o hemodinámica en el paciente y tampoco es capaz de detectar el momento exacto en que se va a despertar un paciente<sup>124,134</sup>.

En 2004 Ekman<sup>135</sup> realizó un estudio prospectivo consecutivo donde comparó la incidencia de despertar intraoperatorio (DIO) entre un grupo de pacientes (n=4.945) con empleo del BIS y otro grupo histórico de 7.826 pacientes en los que no se empleó ningún monitor de hipnosis. Los resultados fueron una incidencia del 0,04% de DIO en pacientes con uso de BIS frente a un 0,18% de DIO en pacientes sin monitorización. La

conclusión fue que el uso del BIS durante una anestesia general con relajantes musculares reduce la incidencia de DIO respecto a una población histórica.

El B-Aware<sup>136</sup>, prospectivo, aleatorizado y multicéntrico fue otro de los primeros estudios en sugerir la utilidad del BIS como monitor de prevención del DIO en pacientes de alto riesgo en anestесias generales con relajación muscular. Incluyó 2.463 pacientes de los que 1.225 fueron asignados al BIS y 1.238 sin BIS. En los resultados destaca la reducción del 82% de DIO en anestесias guiadas por BIS frente a métodos convencionales. Tomando como precio por cada uso del BIS de 14 dólares estimó que el coste de prevención de cada DIO era aproximadamente de 2.200 dólares de aquel momento (2004).

El estudio B-unaware<sup>137</sup> incluyó 2.000 pacientes, de los que 967 pacientes fueron asignados al grupo BIS (rango 40-60) y 974 al grupo concentración espirada de gases (ETAC) (0,7-1,3 CAM). Se describieron 2 DIO en cada grupo. Las conclusiones fueron que el uso del BIS no redujo la incidencia de DIO si lo comparamos con el uso de ETAC. Tampoco se demostró que el uso del BIS disminuyera la dosis de anestésico inhalatorio empleada. Según este estudio el uso del BIS no se recomendaba como práctica clínica de rutina.

Punjasawadwong<sup>117</sup> en una revisión en el año 2007 estudió si el uso del BIS se podía asociar a una disminución del DIO, a una disminución en el uso de agentes anestésicos, a una mejora en los tiempos de recuperación o a una mejora en los costes. Dado que el DIO es más frecuente en determinados pacientes, considerados de alto riesgo, comprobó que la mayor parte de los estudios se habían hecho en estas poblaciones con el consiguiente riesgo de sesgo. Punjasawadwong analizó 31 estudios, entre los que se incluían estudios que comparaban la anestesia guiada por BIS, por signos clínicos y por CAM. En los estudios en que se comparó el BIS con signos clínicos el BIS demostró disminuir la incidencia de DIO (OR 0,24 IC 95%), efecto que no se demostró cuando se comparó con monitorización de la CAM. El uso del BIS redujo la cantidad de anestésico empleado (ya fuera TIVA o anestesia inhalatoria), el tiempo hasta apertura ocular, la respuesta a órdenes verbales, el tiempo de extubación, el tiempo de orientación y también redujo el tiempo de estancia en la unidad de recuperación postanestésica. Las conclusiones de la revisión fueron que el BIS es un monitor aceptado para disminuir el DIO en pacientes de alto riesgo frente a signos



clínicos, pero no si se compara con la concentración espirada de gases (B-Unaware trial<sup>132</sup>). La anestesia guiada por BIS (en los rangos recomendados 40-60) podría mejorar la administración del fármaco y reducir el tiempo de despertar y la recuperación postanestésica en anestесias profundas.

En el 2011, Avidan<sup>114</sup> publicó un estudio prospectivo y aleatorizado (BAG-RECALL) que incluyó a 6.041 pacientes en los que se comparaba anestesia guiada por BIS o guiada por la concentración espirada de gases (ETAC). El objetivo principal del estudio era demostrar que el uso del BIS era superior al del ETAC. Hubo 7 DIO en el grupo del BIS frente a 2 en el grupo del ETAC por lo no se demostró que el BIS fuera superior. No hubo diferencias estadísticamente significativas entre los dos grupos respecto a dosis de anestésico empleado o eventos adversos graves postoperatorios.

Hasta entonces la mayoría de estudios publicados incluían pacientes de alto riesgo de DIO<sup>138</sup>. Mashour<sup>139</sup> en 2012 publica un estudio de 21.601 pacientes de población general sin seleccionar en tres centros diferentes. El objetivo principal fue determinar la utilidad del BIS frente a la concentración espirada de gases en la incidencia de DIO. La incidencia de DIO fue de 19 pacientes de 18.836, o sea un 0,1% de incidencia (0,05% en el grupo BIS, 0,12% en el grupo ETAC). En el grupo sin intervención la incidencia fue de 0,15%. Las conclusiones del estudio son que no existe diferencias estadísticamente significativas entre el uso del BIS o del ETAC en cuanto a incidencia de DIO. El uso de BIS o ETAC frente a una anestesia estándar sin monitorización sí reduce la incidencia de DIO. Tampoco se pudo demostrar que el uso del BIS redujera la dosis de anestésicos, el tiempo de recuperación de los pacientes o la incidencia de náuseas/vómitos, a diferencia del metaanálisis publicado por Punjasawadwong<sup>117</sup>. Una nueva revisión por el mismo autor publicada en 2014<sup>140</sup> concluye que el BIS reduce la incidencia de DIO en pacientes de alto riesgo comparado con los parámetros clínicos habituales. Tanto el BIS como el ETAC pueden ser equivalentes en la reducción de DIO pero los resultados no son concluyentes. Además la anestesia guiada por BIS mejora el ajuste de dosis y la recuperación del paciente.

En 2012 el Instituto Nacional para la salud y la Excelencia Clínica (siglas NICE en inglés) realizó unas recomendaciones sobre el uso de monitores basados en el procesamiento del EEG para medición de la profundidad anestésica. Se deben utilizar estos monitores en los siguientes pacientes y situaciones<sup>141</sup>:

- Elevado riesgo de DIO (antecedentes de abuso de sustancias, problemas de vía aérea, antecedentes de DIO, uso concomitante de relajantes musculares)
- Tendencia a la inestabilidad hemodinámica (pacientes ancianos, con comorbilidades, ciertos tipos de cirugía)
- Elevado riesgo de sobredosificación (pacientes ancianos, hepatópatas, elevado índice de masa corporal, cardiópatas)
- Uso de TIVA (anestesia intravenosa total) debido a la imposibilidad de la medición de la concentración de anestésico plasmática.

### 5.6. Valoración del despertar intraoperatorio. Cuestionario BRICE

Existen diversos tests para valorar la posible aparición de un despertar intraoperatorio, de los cuales el más empleado es la encuesta de Brice<sup>142</sup> modificada que incluye las siguientes 5 preguntas (fig. 16).

<b>CUESTIONARIO BRICE</b>	
1	¿Qué es lo último que recuerda antes de quedarse dormido?
2	¿Qué es lo primero que recuerda al despertar?
3	¿Recuerda algo durante la cirugía?
4	¿Ha tenido algún sueño durante la cirugía?
5	¿Qué ha sido lo peor de la cirugía?

**Figura 16.** Cuestionario Brice

Esta entrevista debe ser realizada no sólo inmediatamente tras la cirugía sino también en los días siguientes a la misma para detectar todos aquellos posibles recuerdos relacionados con la memoria implícita.

### 5.7. BIS y sedaciones

Al igual que sucede con las anestесias generales existe cierto grado de variabilidad entre los pacientes y las dosis de fármacos necesarias para alcanzar los niveles de sedación deseados. Cuando se seda a un paciente se intenta ajustar las dosis de manera que ni sea tan baja como para que el paciente tenga recuerdo ni tan alta como para que presente efectos secundarios (apnea, hipotensión). La aparición del BIS

hizo pensar que podría ayudar en este difícil equilibrio. Hasta entonces se habían empleado escalas clínicas basadas en el lenguaje, las expresiones faciales y el movimiento del paciente, acompañados únicamente de la monitorización estándar.

Los primeros estudios con BIS indicaron que el 50% de los pacientes con BIS de 70 o menos y el 95% de los pacientes con BIS de 60 o menos presentaban pérdida de conciencia. Por otro lado, los pacientes con BIS > 85 solían presentar recuerdo del procedimiento. Así que se recomendaron valores de entre 70 y 85 para la realización de sedaciones<sup>124</sup>.

En 2003 Miner<sup>144</sup> investigó la posible correlación entre el nivel de sedación alcanzado durante el procedimiento según el análisis biespectral (BIS) y la posible aparición de depresión respiratoria, sensación de dolor referida por el paciente, recuerdo del procedimiento y satisfacción del mismo. Los pacientes fueron divididos en 4 grupos según los BIS mínimos hallados durante el procedimiento (> 85; 70-85; 60-69; < 60). Los pacientes con BIS > 85 presentaron más dolor, recuerdo e insatisfacción que el resto de pacientes. Los pacientes con BIS entre 70 y 85 tuvieron el mismo grado de satisfacción que pacientes más profundamente sedados y el mismo grado de depresión respiratoria. Concluyeron que el BIS podría ser útil para alcanzar el nivel de sedación deseado para evitar el dolor y recuerdo del procedimiento sin aumentar la frecuencia de depresión respiratoria.

Como se ha comentado previamente los distintos fármacos anestésicos se comportan de manera diferente respecto a los valores reflejados por el BIS<sup>132</sup>, es el caso de la ketamina, con el que, desde el principio se observó que la correlación entre las escalas de sedación y los valores del BIS es muy débil, debido al peculiar mecanismo de acción de la ketamina que produce una anestesia disociativa<sup>147</sup>.

Estudios posteriores<sup>147-9</sup> a los de Miner<sup>144</sup> tan sólo demostraron un grado de correlación moderado entre las escalas clínicas utilizadas habitualmente (OAS/S observer's assesment of alertness/sedation, CDS, continnum depth of sedation) y los valores del BIS. Tampoco encontraron diferencias entre los valores BIS mínimos de los grupos con y sin depresión respiratoria. Por ello concluyen que la correlación no es lo suficientemente fuerte para emplear el BIS de forma fiable en el contexto clínico. Incluso hay autores, como el caso de Nasraway<sup>150</sup>, que compararon el uso del BIS en pacientes críticos respecto a la escala de sedación-agitación (sedation agitation scale,

SAS), encontrando el BIS un método subóptimo e inconsistente nada fiable ni válido para la monitorización rutinaria de pacientes críticos. En contraposición a lo anterior hay autores como Bower<sup>151</sup> que concluyen que los valores del BIS sí se correlacionan con las escalas de sedación habituales y que por tanto constituyen una medida objetiva durante la sedación en endoscopias.

El uso del BIS en sedaciones presenta ciertas limitaciones, sobre todo en procedimientos cortos y con fármacos de vida media corta<sup>149</sup>. El BIS tiene un decalaje de aproximadamente 15 segundos entre lo que sucede y lo que muestra. Las versiones más actuales disminuyen ese tiempo a tan sólo 8 segundos, pero aún así, en procedimientos muy cortos con fármacos de rápida reversión va a ser difícil ajustar la clínica con el valor de BIS. Por otro lado, como ya he comentado anteriormente, el BIS fue diseñado para uso en pacientes con relajación muscular. La frecuencia del electromiograma de los músculos de la frente es muy parecida a la frecuencia de señal del electroencefalograma que el BIS tiene que analizar, por lo que en pacientes sin relajación muscular, como sucede en las sedaciones, los valores de BIS pueden estar artefactados y mostrar cifras más altas de las reales<sup>132-3</sup>. Cabe también considerar que también se han demostrado diferencias en función de la edad de los pacientes. A igual puntuación en la escala de sedación los valores del BIS en ancianos fueron inferiores<sup>152</sup>.



# Hipótesis

---



La sedación para la realización de una cardioversión eléctrica electiva (CVE) en el tratamiento de la fibrilación/flúter auricular (FA/FLA) es un procedimiento cada vez más frecuente en nuestro medio<sup>3-8</sup>. La CVE es un procedimiento breve pero muy doloroso por lo que es necesario sedar al paciente. En la actualidad no hay ningún protocolo establecido para la sedación de la cardioversión eléctrica, por lo que existe una amplia variabilidad en el tratamiento de estos pacientes<sup>78</sup>. Esta variabilidad aumenta dependiendo del tipo de especialista médico que lleve a cabo el procedimiento, anestesiólogo, intensivista o cardiólogo. Se han utilizado diversos fármacos y diversas pautas sin que se haya demostrado claramente la superioridad de uno u otro tratamiento<sup>78-85</sup>. Tanto el propofol como el etomidato son fármacos ampliamente utilizados en la práctica clínica diaria y ambos cumplen el perfil de fármaco ideal anteriormente descrito (rápida inducción, rápido despertar, estabilidad hemodinámica y pocos efectos adversos). Para lograr una adecuada satisfacción del paciente es importante que no tenga recuerdos desagradables del procedimiento<sup>113,141</sup>. Siguiendo las recomendaciones actuales<sup>141</sup> se ha empleado el análisis biespectral (BIS) como monitor de la consciencia.

Partiendo de estos hechos la hipótesis planteada en este trabajo es:

- Si bien ambos fármacos se utilizan habitualmente para la sedación en la cardioversión eléctrica de FA/FLA, nuestra experiencia nos sugiere que el propofol pudiera ofrecer mayor grado de satisfacción del paciente, un despertar más rápido y menos efectos secundarios.
- El análisis biespectral (BIS) pudiera darnos información muy valiosa acerca del estado de consciencia del paciente, permitiendo un adecuado ajuste de dosis, evitando infra o sobre dosificaciones. Existe una amplia bibliografía que refrenda el BIS como monitor de la consciencia en anestесias generales<sup>141-5</sup> pero hay mucha controversia en los datos publicados en relación con el uso del BIS en sedaciones<sup>147-51</sup>.





# Objetivos

---



## **1. Objetivo primario**

Comparar el grado de satisfacción del paciente con el uso de propofol-fentanilo versus etomidato-fentanilo para la sedación de cardioversión eléctrica programada.

## **2. Objetivos secundarios**

- 1.- Valorar la eficacia en términos de seguridad (complicaciones hemodinámicas y respiratorias) entre ambos grupos de fármacos.
- 2.- Evaluar otras posibles complicaciones (náuseas, vómitos, mioclonías, trismus, dolor a la inyección del fármaco) entre ambos grupos de fármacos.
- 3.- Comparar los tiempos de inducción, despertar y recuperación postanestésica.
- 4.- Comparar la influencia de cada fármaco en la efectividad del procedimiento.
- 5.- Comparar la profundidad anestésica y la posible detección de despertar intraoperatorio de ambos fármacos durante el procedimiento empleando el índice de análisis bispectral (BIS).



# Material y Métodos

---



## 1. Diseño del estudio

Estudio comparativo aleatorizado, prospectivo, simple ciego, unicéntrico.

## 2. Población de estudio

Los pacientes incluidos en el estudio fueron los pacientes sometidos a cardioversión eléctrica programada no urgente para el tratamiento de FA/FLA en la Unidad de Arritmias del Hospital Clínico San Carlos, entre Mayo del 2008 y Diciembre del 2009. La población de estudio incluyó tanto pacientes ambulatorios como pacientes hospitalizados ya sea por causas médicas o por convalecencia postquirúrgica.

Los criterios de inclusión incluyeron todo paciente mayor de 18 años que fuese a ser sometido a cardioversión eléctrica programada no urgente para el tratamiento de la fibrilación y del flúter auricular.

Los criterios de exclusión incluyeron todo paciente con alergia al propofol, al huevo, al etomidato, o pacientes con insuficiencia suprarrenal.

## 3. Variables del estudio

Dentro de las variables distinguiremos las variables de intervención, de determinaciones basales y las variables de resultado que a su vez pueden ser relacionadas con la satisfacción del paciente, las relacionadas con el procedimiento y las relacionadas con la seguridad.

### 3.1 Variables de intervención

Los pacientes fueron aleatorizados a dos grupos, el grupo P, con propofol y el grupo E, con etomidato. La aleatorización se realizó mediante ordenador utilizando el programa EXCEL. Las dosis y la forma de administración de los fármacos fueron:

**Protocolo 1:** propofol 0,5-1 mg/kg peso con lidocaína 10 mg + fentanilo 0,025-0,075 mg iv. Si fuera necesario se añadían 0,5 mg/kg peso.



**Protocolo 2:** etomidato 0,10-0,15 mg/kg peso + fentanilo 0,025-0,075 mg iv. Si fuera necesario se añadían 0,05 mg/kg peso.

### 3.2 Determinaciones basales entre ambos grupos de estudio

Los datos demográficos incluyeron la edad, el peso y la altura, autorreferidos por el paciente en el momento de la CVE, el índice de masa corporal [calculado según la fórmula  $IMC = \text{peso}(\text{kg}) / \text{altura}^2(\text{m})$ ] y el sexo (hombre o mujer).

Se recogieron los antecedentes personales haciendo hincapié en la historia cardiológica. Se incluyeron: el tipo de arritmia (FA/FLA), los factores de riesgo cardiovascular [hipertensión (definida como TAS/TAD >140/90 mmHg), fumador, dislipemia y diabetes], la enfermedad cardiológica de base y la clase NYHA. Tanto el tamaño de la aurícula izquierda, medido en su diámetro anteroposterior (en mm) como la fracción de eyección de ventrículo izquierdo (%) fueron medidas obtenidas del ecocardiograma. Dentro de los antecedentes también se recogieron factores de riesgo de enfermedad pulmonar como EPOC, síndrome de apnea del sueño (SAOS) o asma. Por último se recogió si el paciente presentaba insuficiencia renal o no y se estableció la categoría “otros” para el resto de patología concomitante que presentaba cada paciente.

Como índice de riesgo anestésico se empleó la clasificación del estado físico preoperatorio, ASA, descrita por la Sociedad Americana De Anestesiólogos (ASA, American Society of Anesthesiologists). La clasificación divide a los pacientes en 6 categorías: ASA 1 paciente sin patología de base, ASA 2 paciente con enfermedad sistémica leve, controlada y no incapacitante, ASA 3 paciente con enfermedad sistémica grave pero no incapacitante, ASA 4 paciente con enfermedad sistémica grave e incapacitante y que supone una amenaza para su vida, ASA 5 paciente terminal o moribundo y ASA 6 paciente para extracción de órganos.

Como factores predictivos de posible intubación difícil se empleó la clasificación de Mallampati que consiste en la visualización de estructuras orofaríngeas (correlacionado con la exposición glótica durante la intubación) con una escala de 1, mejor, a 4, peor y la distancia tiromentoniana (normal más de 5 cm).

### 3.3 Variables de resultado relacionados con la satisfacción del paciente

El grado de satisfacción del paciente fue la variable primaria. Para definirla se empleó una escala numérica del 0 al 10 (0 nada satisfecho, 10 muy satisfecho) y la pregunta de si el paciente repetiría o no dicho procedimiento.

Que el paciente sea consciente durante la intervención, o sea, la aparición de un posible DIO podría ser un factor determinante en la satisfacción del paciente. Para detectar un posible DIO se pasó el cuestionario Brice modificado<sup>137</sup> a todos los pacientes en el despertar y en el plazo de 7 a 30 días siguientes al procedimiento. Se realizan dos encuestas en dos tiempos diferentes para detectar posibles DIO que afecten tanto a la memoria implícita como explícita. El cuestionario Brice permite la recogida de datos categóricos en forma de recuerdos. Para facilitar el análisis, estos datos se traducen en si el paciente recuerda algo o no del procedimiento y si ese recuerdo ha sido agradable o desagradable.

### 3.4 Variables de resultado relacionados con el procedimiento

Los datos recogidos en este apartado son la TA, FC, SatO<sub>2</sub> con cifras basales, cada 5 min y al final del procedimiento. Otros datos recogidos son el tiempo hasta la pérdida del reflejo palpebral (equivalente al tiempo de inducción), el tiempo hasta que el paciente recupera la respiración espontánea y el tiempo hasta que responde a órdenes sencillas (abra los ojos, saque la lengua), que equivale al tiempo de despertar o tiempo de recuperación anestésica.

El BIS recoge datos cada segundo, lo cual hace difícil su análisis. Para facilitararlo se recogieron los valores basal, en el choque, con la respuesta a órdenes sencillas y los valores mínimos de cada procedimiento.

### 3.5 Variables de resultados relacionados con la seguridad

-Complicaciones hemodinámicas: hipotensión, definida como disminución de la TA basal >20%, hipertensión, definida como aumento de la TA basal >20 % y la aparición de arritmias.

-Complicaciones respiratorias: desaturación, definida como SatO<sub>2</sub> < 90%, apnea, como pérdida del impulso ventilatorio durante más de 20 seg o la necesidad de

ventilar al paciente. Se recogieron las maniobras que tuvieron relación con el manejo de la vía aérea: subluxación mandibular, colocación de dispositivo orofaríngeo (Guedel), dificultad de ventilación, necesidad de ventilación con mascarilla y bolsa reservorio, necesidad de intubación y cualquier incidente relevante.

-Otras complicaciones: náuseas, vómitos, mioclonías, trismus (contracción de los músculos maseteros que impide abrir la boca), dolor a la inyección del fármaco y cualquier otro incidente relevante.

## **4. Procedimiento**

A continuación se describe el proceso desde que el paciente llegaba a la Unidad de Arritmias. Se comprobaba la identidad del paciente. Se comprobaba el ayuno del paciente, necesario para una sedación segura. Se realizaba un electrocardiograma (ECG) para confirmar que el paciente presentaba la arritmia que íbamos a tratar. Una vez que el paciente podía ser incluido en el estudio se le preguntaba si deseaba participar y se le daba el consentimiento informado. Si aceptaba participar el anestesiólogo procedía a cargar el fármaco que correspondiera según la tabla de aleatorización (ver anexo de aleatorización). A continuación se canalizaba un acceso venoso 20G con infusión de suero salino fisiológico 0,9% a 100 ml/h aproximadamente. Con el paciente monitorizado con electrocardiograma, saturación de oxígeno (SatO<sub>2</sub>), frecuencia cardíaca (FC) y tensión arterial (TA) no invasiva se procedía a la administración de oxígeno suplementario con ambú con reservorio, con un flujo de gas fresco de 15 lpm (preoxigenación) durante 5 minutos. Concomitantemente se colocaban las pegatinas para monitorizar la profundidad anestésica mediante el índice de análisis biespectral (BIS).

A continuación se procedía a realizar la sedación según el grupo asignado. La administración del fármaco se realizaba por el anestesiólogo de la Unidad según su práctica habitual (en 10 segundos) pero sin que el paciente supiera qué fármaco se le estaba administrando.

La cardioversión se realizaba mediante un choque eléctrico bifásico de 200J sincrónico, con las palas externas en posición apex-esternón. Si no resultaba efectivo se repetía de la misma manera. Si tampoco resultaba efectivo este segundo choque se

aplicaba un tercer choque con pegatinas en posición anteroposterior, bifásico, 200 J. En pacientes obesos mórbidos ( $\text{IMC} \geq 40$ ) se daba el primer choque directamente con las pegatinas en posición anteroposterior.

En el flúter se iniciaba con 50 J el primer choque, 150J el segundo y 200J el tercero. Se consideraba efectivo el procedimiento si el paciente revertía a ritmo sinusal.

A lo largo del procedimiento el anestesiólogo recogía los datos que se completaban al terminar el procedimiento mediante la consulta de la historia clínica del paciente. Los tiempos eran medidos con un cronómetro digital, de la misma manera y siempre el mismo. El dato del BIS era recogido por la enfermera cuando el anestesiólogo decía la palabra “ya”.

Una vez terminado el procedimiento el paciente pasaba a una sala donde se realizaba su readaptación al medio, sedestación, tolerancia oral y deambulación. En caso de tratarse de un paciente hospitalizado se actuaba según las circunstancias del mismo.

Cuando el paciente recuperaba la consciencia y en un plazo de aproximadamente un mes, se pasaba una encuesta de satisfacción al paciente mediante contacto telefónico. Los valores son la media de ambas entrevistas, o, en el caso de haber realizado sólo la primera, los valores que se hubieran obtenido en la misma.

Los primeros 10 casos se realizaron como curva de aprendizaje pero no fueron incluidos en el estudio.

## 5. TAMAÑO MUESTRAL

El tamaño muestral se estimó a partir de estudios prospectivos publicados en los últimos 5 años<sup>78,153</sup>. Se estimó el tamaño para conseguir una potencia del 80% y un error alfa de 0,05. El cálculo se planteó para detectar diferencias en el objetivo primario mediante el test de la t de Student bilateral para dos muestras independientes. Se estimó necesario incluir 58 pacientes en cada uno de los grupos, totalizando 116 pacientes en el estudio.

## 6. ANÁLISIS ESTADÍSTICO

Se diseñó una base de datos con el programa Excel, en la que se fue recogiendo la información contenida en la hoja de recogida de datos.

El análisis de los datos se realizó por intención de tratar.

Las variables cualitativas se presentan con su distribución de frecuencias. Las variables cuantitativas se resumen con su media y desviación estándar (DE). Las variables cuantitativas que muestran una distribución asimétrica se resumen con la mediana y el rango intercuartil (RIC).

### 6.1 Comparación inicial de los grupos

Se realizó una comparación inicial de las características basales entre ambos grupos de estudio. Se evaluó la asociación entre variables cualitativas con el test de la Ji-cuadrado o prueba exacta de Fisher, en el caso de que más de un 25% de los esperados fueran menores de 5. Para las variables cuantitativas se compararon las medias mediante el test de la t de Student o bien el test de la U de Mann-Whitney, en caso de que las variables cuantitativas no se ajustarán a una distribución normal.

### 6.2 Análisis de las variables de resultado

En el análisis de la asociación entre las variables cualitativas con las variables dependientes cualitativas se utilizó el test de la Ji-cuadrado o prueba exacta de Fisher. Para las variables cuantitativas se compararon las medias mediante el test de la t de Student o bien el test de la U de Mann-Whitney, en caso de que las variables cuantitativas no se ajustarán a una distribución normal. Se calcularon los efectos absolutos medios en las variables de resultado cuantitativas junto a sus intervalos de confianza al 95% (IC95%). En las variables cualitativas de resultado se calcularon los efectos relativos (RR) y sus IC95%.

La correlación de variables cuantitativas se evaluó con el coeficiente de correlación de Pearson y su significación.

Si alguna de las características basales entre ambos grupos de estudio presentará un nivel de significación ( $p < 0,05$ ) se incluirían en un análisis de regresión

logística o regresión lineal múltiple, en función de las características de la variable dependiente para evaluar la posible confusión que hubieran generado.

Para todas las pruebas se rechazará la hipótesis nula con un valor de  $p < 0,05$ . El procesamiento y análisis de los datos se realizó mediante el paquete estadístico SPSS 20.0.



# Resultados

---

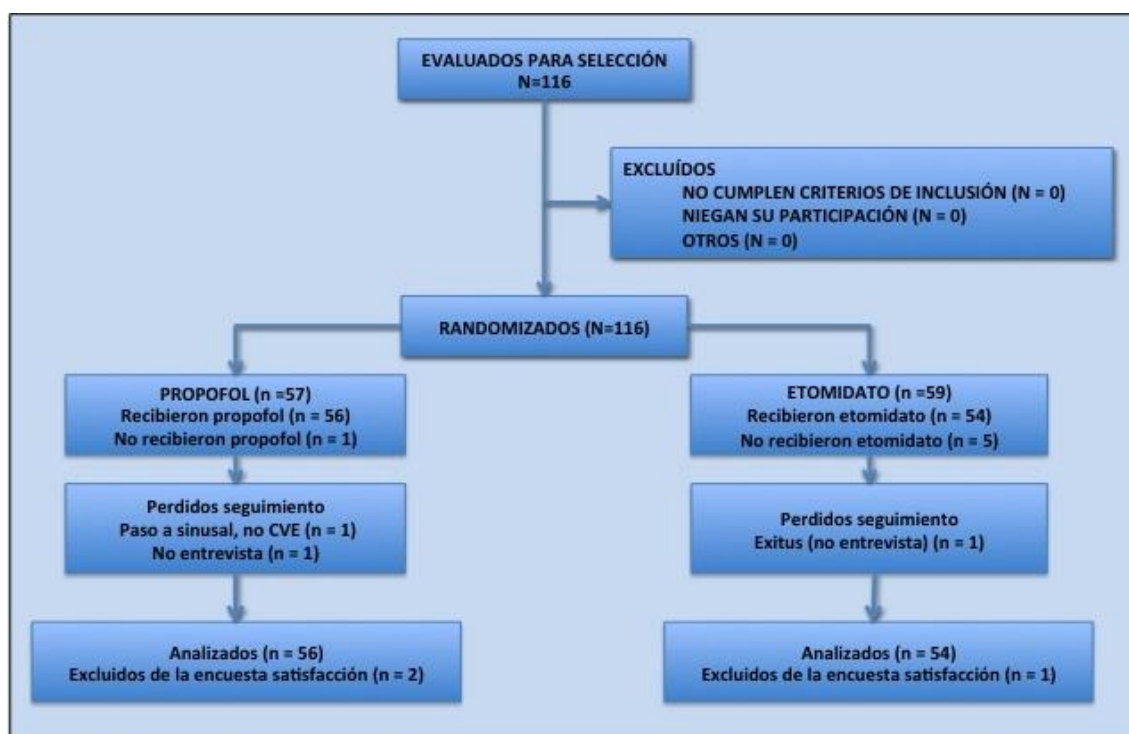




## 1. Diagrama de flujos

Una vez aprobado el estudio por el comité de ética del Hospital, aprobada la idoneidad de las instalaciones y del investigador, firmado el conocimiento y conformidad de la Dirección del Centro y, por último, firmado el compromiso del investigador se inició el reclutamiento de pacientes en Mayo de 2008.

Se incluyeron 116 pacientes consecutivos que fueron asignados aleatoriamente a recibir propofol (n=57) o etomidato (n=59). De los 57 pacientes del grupo del propofol 1 paciente pasó a ritmo sinusal tras la administración del fármaco y otro se perdió por intención de tratar. De los 59 pacientes del grupo del etomidato, 5 se perdieron por intención de tratar (una vez seleccionados pasaron o estaban en ritmo sinusal). 1 paciente del grupo P no se pudo localizar para realizar la entrevista y 1 paciente del grupo E falleció antes de que se pudiera realizar. Por lo tanto se analizaron 56 pacientes en el grupo P (54 para la entrevista) y 54 en el grupo E (53 para la entrevista) (fig. 17 diagrama de flujos).



**Figura 17.** Diagrama de flujos.

## 2. Características clínicas de los pacientes incluidos en el estudio

### 2.1 Demografía

Los datos demográficos incluidos en el estudio se reflejan en la tabla 3. La edad media de los pacientes incluidos fue de  $65 \pm 13$  años, con un rango de edades entre 30 y 90 años. El 58% fueron hombres, y la media del IMC de  $28 \pm 4$  kg/m<sup>2</sup>. De los pacientes incluidos, 2 (1,8%), presentaban un IMC  $\geq 40$ .

**Tabla 3.** Características demográficas.

	n=110
Edad (años) <sup>1</sup>	65 (13)
Varones (%)	58
Peso (kg) <sup>1</sup>	79 (16)
Talla (cm) <sup>1</sup>	167 (10)
IMC (kg/m <sup>2</sup> ) <sup>1</sup>	28 (4)

<sup>1</sup> media ( $\pm$ DE)

### 2.2 Factores de riesgo cardiovascular

La mayor parte de los pacientes, 98 (75,9%), presentaban algún factor de riesgo (FR) cardiovascular (tabla 4). El factor de mayor frecuencia en la población del estudio fue la HTA (68%) seguido de fumador (47%), dislipemia (40%) y diabetes(20%).

**Tabla 4.** Factores de riesgo (FR) cardiovascular.

	n=110
	Nº casos %
Hipertensión arterial	68
Fumador	47
Dislipemia	40
Diabetes	20

### 2.3 Cardiopatía asociada y grado funcional

El 56% de los pacientes estaban diagnosticados de cardiopatía asociada, de los cuales un 25% eran pacientes recién operados de cirugía cardíaca. El 80% de los pacientes se encontraba en grado funcional I ó II de la NYHA (Tabla 5). Ecocardiográficamente la media de la fracción de eyección del ventrículo izquierdo de los pacientes fue de  $60 \pm 13\%$  y la media del tamaño de la aurícula izquierda en su diámetro anteroposterior fue de  $47 \pm 8$  mm.

**Tabla 5.** Cardiopatía asociada y grado funcional.

	n=110
	Nº casos %
Cardiopatía hipertensiva	9,1
Cardiopatía isquémica	16,4
Cardiopatía valvular	4,0
Miocardopatía dilatada	4,0
Grado funcional NYHA I	40,0
Grado funcional NYHA II	40,0
Grado funcional NYHA III	20,0

### 2.4 Función renal

Analíticamente la creatinina media fue de 1,6 mg/100 ml, y el 16% tenían antecedentes de insuficiencia renal.

### 2.5 Estimación del riesgo anestésico

Atendiendo a la valoración del riesgo anestésico el 49% de los pacientes fueron ASA 2, el 46% ASA 3 y un 5% ASA 4.

Respecto a la posible dificultad en la vía aérea la clasificación de Mallampati fue 1 en el 50% de los pacientes, 2 en el 34% y 3 en el 16%. La distancia tiromentoniana fue normal en el 94,5%, tan sólo 5 pacientes presentaron una DTM < 5 cm (5,5%).

Dentro de la patología respiratoria el 7,3% de los pacientes estaba

diagnosticado de enfermedad pulmonar obstructiva crónica (EPOC) y el 8,2% de asma.

## 2.6 Medicación concomitante

El 52% de los pacientes tomaban IECAS o ARA II, el 50% tomaban betabloqueantes, un 43% diuréticos, un 18% calcio antagonistas y un 38% antiarrítmicos. De los antiarrítmicos un 23% tomaba amiodarona, un 2% procainamida, un 10% flecainamida y un 4,5% propafenona. El 62% de los pacientes no tomaban ni amiodarona ni procainamida ni flecainamida ni propafenona en el momento de la cardioversión. Un 3% de los pacientes tomaba digoxina.

El 79% de los pacientes estaban anticoagulados con acenocumarol y un 11% con heparina. El 16% estaba tratados con AAS.

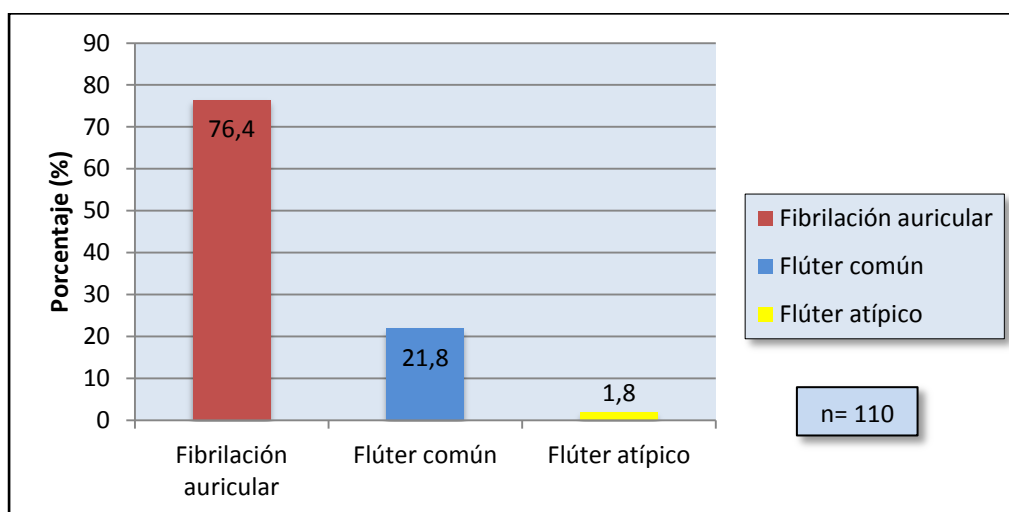
Un 9% tomaban broncodilatadores por EPOC.

## 2.7 Ecocardiograma transesofágico previo

A 26 pacientes (24%) se les realizó un ecocardiograma transesofágico inmediatamente antes de la cardioversión. A estos pacientes se les administró midazolam (rango de 1 a 4 mg) i.v y/o petidina (rango 6,25 a 25 mg) en dosis variables.

## 3. Motivo de la cardioversión

El motivo de la cardioversión fue FA en 84 pacientes (76,4%), FLA común en 24 (21,8%) y flúter atípico en 2 (1,8%) (Figura 18).



**Figura 18.** Motivo de la cardioversión en los 110 pacientes incluidos.

#### 4. Aleatorización

Los 116 pacientes incluidos en el estudio se aleatorizaron dando como resultado 57 al grupo P y 59 al grupo E. Quitando los pacientes perdidos finalmente se analizaron 56 en el grupo P y 54 en el grupo E (Fig. 17).

Las características clínicas de ambos grupos y su situación cardiovascular no mostraron diferencias ni en la relevancia clínica ni estadísticamente significativas como se presentan en las tablas de la 6 a la 10. Tampoco se encontraron diferencias en las dosis medias utilizadas que fueron en el grupo P de  $81 \pm 16$  mg y en el grupo E de  $10 \pm 3$  mg.

**Tabla 6.** Características demográficas según los grupos de estudio.

	PROPOFOL n=56	ETOMIDATO n=54
	Nº casos (%)	Nº casos (%)
Edad (años) <sup>(1)</sup>	65,1 (13)	64,3 (12)
Sexo		
Hombre	31 (55,4)	33 (61,1)
Mujer	25 (44,6)	21 (38,9)
Peso (kg) <sup>(1)</sup>	80 (14)	79 (17)
Talla (m) <sup>(1)</sup>	1,67 (0,1)	1,67 (0,1)
IMC <sup>(1)</sup>	28,4 (3,7)	28,0 (4,7)

<sup>1</sup>media ( $\pm$ DE)

**Tabla 7.** Factores de riesgo cardiovascular según los grupos de estudio.

	PROPOFOL n=56	ETOMIDATO n=54
	Nº casos %	Nº casos %
Hipertensión arterial	38 (67,9)	38 (70,4)
Fumador, exfumador	26 (46,4)	26 (48,1)
Dislipemia	23 (41,1)	20 (37,0)
Diabetes	11 (21,0)	10 (19,0)

**Tabla 8.** Cardiopatía asociada y grado funcional según los grupos de estudio.

	PROPOFOL n=56	ETOMIDATO n=54
	Nº casos %	Nº casos %
Cardiopatía estructural	31 (55,4)	28 (51,9)
Post cirugía cardiaca	14 (25,0)	14 (25,9)
Fracción de eyección VI (%) <sup>1</sup>	61,2 (12,0)	59,7 (13,6)
Tamaño aurícula izquierda (mm) <sup>1</sup>	47,1 (8,3)	46,3 (7,2)
NYHA		
1	22 (39,3)	22 (40,7)
2	23 (41,1)	21 (38,9)
3	11 (19,6)	11 (20,4)

<sup>1</sup>media (±DE)

**Tabla 9.** Riesgo anestésico según los grupos de estudio.

	PROPOFOL n=56	ETOMIDATO n=54
	Nº casos %	Nº casos %
ASA		
2	26 (46,4)	27 (50)
3	26 (46,4)	25 (46,3)
4	4 (7,1)	2 (3,7)

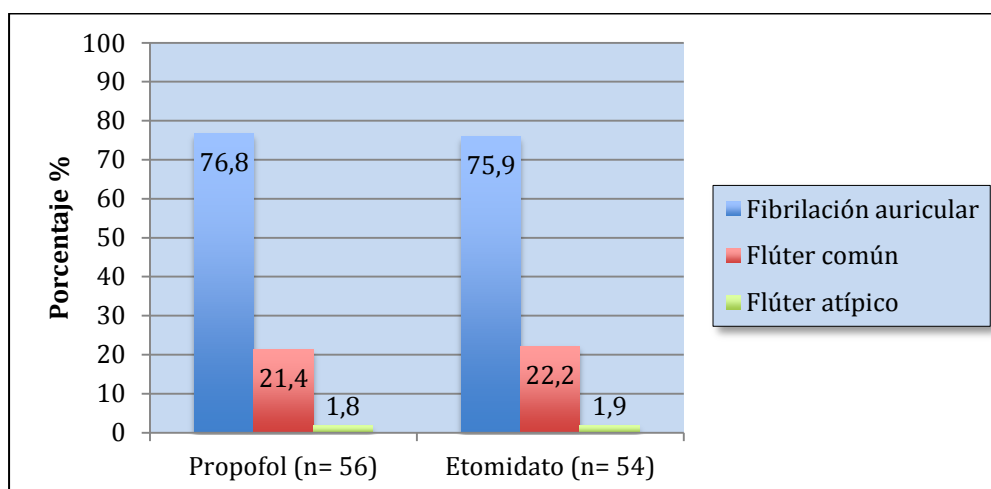
**Tabla 10.** Tratamiento basal según los grupos de estudio.

	PROPOFOL n=56	ETOMIDATO n=54
	Nº casos %	Nº casos %
Betabloqueante	29 (51,8)	26 (48,1)
IECA/ARA 2	29 (51,8)	28 (51,9)
Diurético	20 (35,7)	27 (50)
Antiarrítmico	19 (33,9)	23 (42,6)
Acenocumarol	45 (80,4)	42 (77,8)
Heparina bajo peso molecular	7 (12,5)	5 (9,3)
Adiro	9 (16,1)	9 (16,7)

En cuanto a la patología pulmonar no se observaron diferencias estadísticamente significativas ni en el porcentaje de pacientes diagnosticados de asma (10% vs 5%,  $p=0,3$ ) ni en los diagnosticados de EPOC (5% vs 10%,  $p=0,3$ ) según los grupos de estudio.

En el momento de la cardioversión los grupos fueron homogéneos en cuanto a la arritmia que presentaban. El 76,8% de los pacientes del grupo P estaba en FA frente al 75,9% del grupo E; el 21,4% del grupo P estaba en flúter común frente al 22,2% del grupo E y el 1,8% del grupo P estaba en flúter atípico frente al 1,9% del grupo E (Figura 19).

No se observaron diferencias en los fármacos antiarrítmicos y no antiarrítmicos que tomaban los pacientes de cada grupo.



**Figura 19.** Tipo de arritmia que presentaban los 110 pacientes en el momento de la CVE según grupos asignados ( $p > 0,05$ ).

## 5. Análisis por objetivos

### 5.1 Satisfacción del paciente

En el análisis de la puntuación media de la satisfacción del paciente se obtuvo en el grupo P una media de 9,6 puntos (DE 0,9) y en el grupo E de 9,2 puntos (DE 1,5). El efecto medio absoluto fue de 0,4 (IC 95% 0,1-0,8;  $p=0,032$ ).

Cuando se analizó el porcentaje de recuerdos desagradables se obtuvo en el grupo P un 3,7% (2 pacientes) frente a un 37,0% (20 pacientes) en el grupo E. El efecto



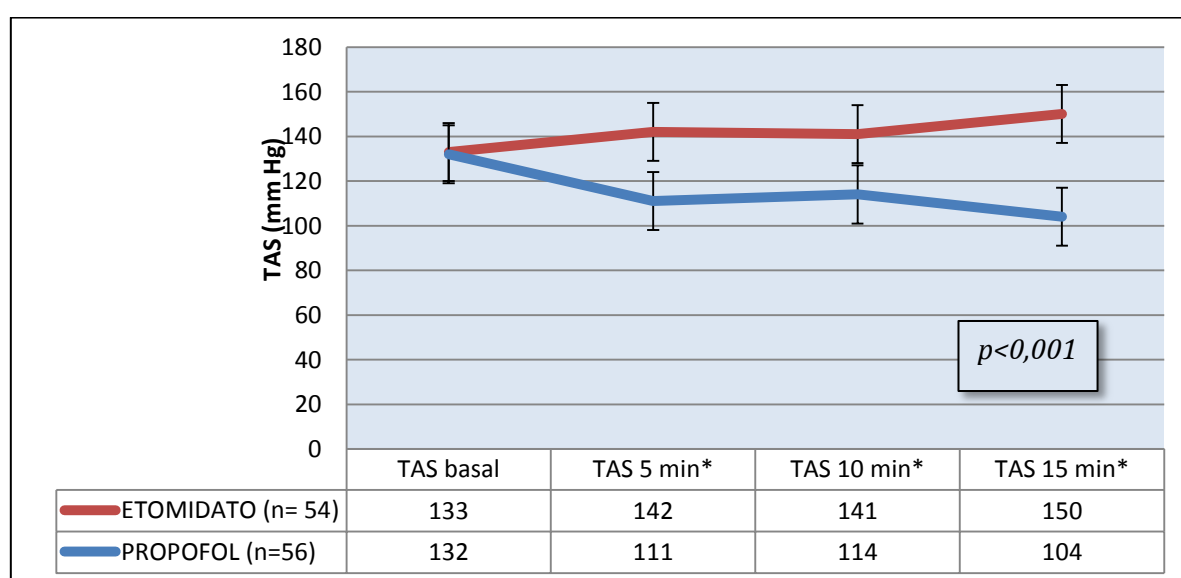
relativo del grupo P frente al E fue de una reducción relativa del 90% en la incidencia de recuerdos desagradables (RR 0,10 IC 95% 0,03-0,41;  $p<0,001$ ). 26 pacientes requirieron un ETE inmediatamente antes de la CVE. Este ETE requirió sedación con midazolam o petidina según criterio del cardiólogo. Cuando se ajustó este factor, el efecto del propofol no se vio contaminado por estos fármacos obteniéndose un valor similar (RR<sub>ajustado</sub> 0,06 IC 95% 0,01-0,29;  $p<0,001$ ).

De los 53 pacientes del grupo P a los que se les hizo la entrevista 51 (96,2%) repetiría el procedimiento y de los 52 pacientes del grupo E 49 (96,1%) repetiría el procedimiento ( $p>0,999$ ).

## 5.2 Eficacia en términos de seguridad

### 5.2.1 Comportamiento de la tensión arterial

La TAS tuvo un comportamiento diferente según el grupo de estudio. En el grupo P el descenso medio de la TAS fue de 21 mmHg a los 5 minutos y se mantuvo al menos durante 15 minutos. En el grupo E la TAS se elevó una media de 10 mmHg respecto a la TAS basal a los 5 minutos que se mantuvo a los 15 minutos. Estas diferencias fueron estadísticamente significativas ( $p<0,001$ )(Figura 20).



**Figura 20.** Evolución de la TAS media según grupos de estudio. Se produjo un descenso estadísticamente significativo\* ( $p<0,001$ ) de la TAS media del grupo P frente al grupo E a los 5, 10 y 15 min. La barra de error representa la DE (desviación estándar).

Comparando ambos grupos de estudio, un 34% de los pacientes tuvieron hipotensión en el grupo P y sólo un 4% en el grupo E ( $p<0,001$ ).

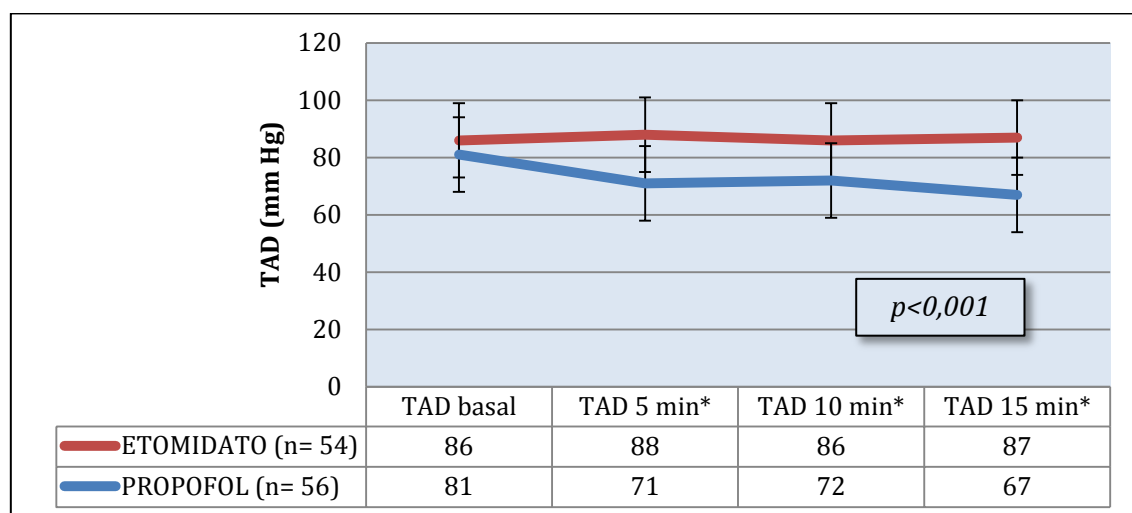
Los pacientes que se hipotensaron fueron 14 y todos del grupo P. La media de edad de este subgrupo de pacientes fue de 67,86 (DE 14,81), el 50% fueron mujeres y el 64,29% presentaban cardiopatía estructural. La dosis de inducción media fue de 70,71 (DE 13,85) mg. Cuando se compararon los pacientes de este subgrupo con el resto de pacientes del grupo P no se encontraron diferencias estadísticamente significativas relacionadas con las variables del estudio excepto con la toma de beta bloqueantes (78,57% vs 21,43%  $p<0,019$ ) y la aparición de apnea (57,14% vs 42,86%  $p<0,023$ ). Dentro de la comparación la FEVI media fue de 66,57 (DE 12,04)% frente al 59,47 (DE 12,79)% de la población total sin llegar a ser estadísticamente significativa ( $p=0,054$ ). La toma de IECAS/ARA2 (71,43% vs 28,57%) tampoco resultó estadísticamente significativa ( $p=0,11$ ). Una selección de las características más relevantes de este subgrupo aparecen en la tabla 11.

**Tabla 11.** Características de los 14 pacientes que se hipotensaron.

n	E	S	ASA	FA/ FLA	C	FEVI (%)	NYHA	β-B	IECA ARAII	D inicial (Mg)	BIS mín	BIS CVE
1	68	H	3	FA	sí	30	2	sí	sí	70	39	46
2	30	M	3	FA	sí	72	1	sí	no	90	17	25
3	80	H	4	FLA	sí	77	2	sí	sí	70	29	30
4	68	M	2	FA	no	60	1	sí	sí	80	38	65
5	84	M	3	FLA	sí	65	2	no	sí	70	32	50
6	81	M	3	FA	sí	74	2	sí	sí	50	37	62
7	49	V	2	FA	sí	72	1	no	sí	70	37	44
8	57	V	2	FA	no	65	1	sí	sí	100	31	36
9	78	M	4	FA	sí	66	3	sí	no	50	40	37
10	63	V	2	FA	sí	75	1	sí	no	70	51	70
11	77	M	2	FA	no	60	1	sí	no	60	28	49
12	72	V	3	FA	no	76	2	sí	sí	70	45	51
13	79	M	3	FA	sí	65	2	no	sí	60	70	83
14	64	V	2	FLA	no	75	1	sí	sí	80	49	81

n= paciente, E= edad, S= sexo, H= hombre, M= mujer, FA= fibrilación auricular, FLA= flúter auricular, C= cardiopatía estructural, β-B= betabloqueante, D= dosis, mín= mínimo.

La presión arterial diastólica tuvo un comportamiento similar al de la TAS, como se aprecia en la figura 21. En el grupo P, la TAD basal media presentó un descenso de 10 mm Hg a los 5 minutos, de 9 mm Hg a los 10 minutos y de 14 mmHg a los 15 minutos. En el grupo E, la TAD se mantuvo estable sin que se detectaran aumentos o descensos estadísticamente significativos. Estas diferencias entre el grupo P y el grupo E respecto a la bajada de la TAD fueron estadísticamente significativas ( $p < 0,001$ ).

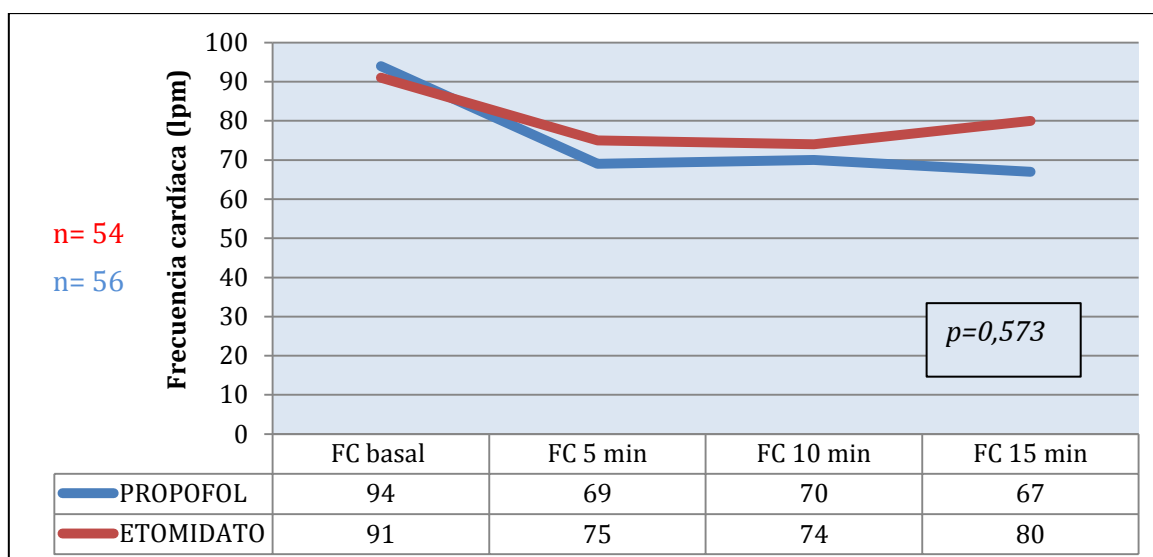


**Figura 21.** Evolución de la TAD media según grupos de estudio. Se produjo un descenso estadísticamente significativo\* ( $p < 0,001$ ) de la TAD media del grupo P frente al grupo E a los 5, 10 y 15 min. La barra de error representa la DE (desviación estándar).

### 5.2.2 Comportamiento de la frecuencia cardiaca

No se encontraron diferencias estadísticamente significativas ( $p=0,573$ ) entre los pacientes del grupo P y del grupo E. En ambos grupos se produjo un leve descenso que no fue clínicamente relevante. La evolución de la FC media se representa en la fig. 22.

Tras la CV se observaron arritmias en 2 pacientes (1,8%), 1 paciente presentó taquicardia ventricular no sostenida (grupo E) y otro Fibrilación auricular rápida (grupoE). Otros 2 pacientes del grupo E y 2 del grupo P presentaron bradicardia sin repercusión clínica que se recuperaron espontáneamente.



**Figura 22.** Comportamiento de la FC media de los 110 pacientes según grupos de estudio ( $p > 0,05$ ).

### 5.2.3. Comportamiento de la función respiratoria

El tiempo de recuperación de la ventilación espontánea fue más largo en el grupo E (con una tendencia a la significación estadística  $p=0,085$ ).

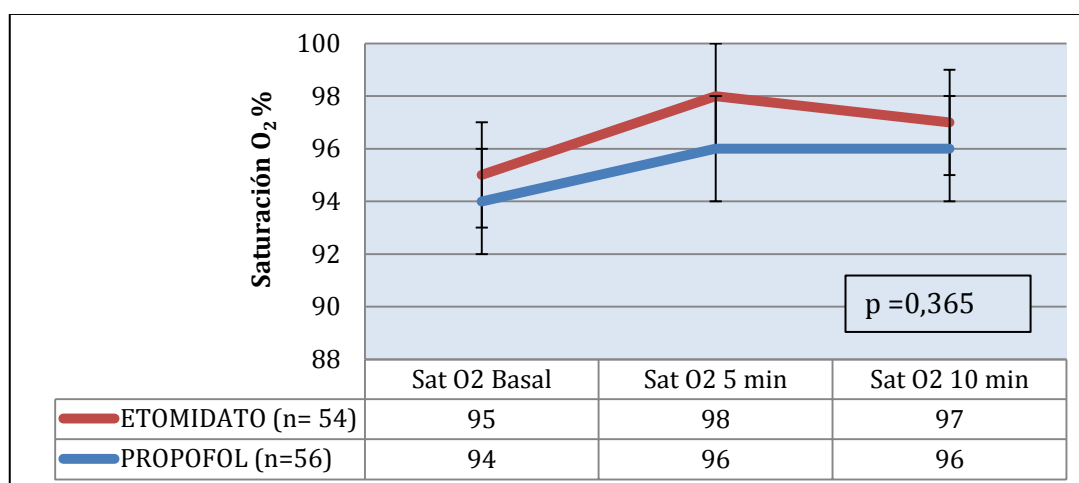
El 77% de los pacientes del grupo P tuvieron un episodio de desaturación frente al 22% en el grupo E ( $p<0,001$ ). El mismo efecto se encontró en el porcentaje de apneas y en la necesidad de ventilación manual ( $p<0,001$ ). A todos los pacientes excepto a uno se les realizó la subluxación mandibular para mantener un adecuado grado de saturación de  $O_2$ . Ningún paciente requirió intubación orotraqueal y de los que presentaron desaturación ninguno presentó dificultad en la ventilación manual (tabla 12).

La saturación de  $O_2$  bajó ligeramente al inicio coincidiendo con los tiempos de inducción, para recuperarse a los 5 minutos y por igual en ambos grupos aunque la media en el grupo P fue ligeramente inferior a la media de la saturación observada en el grupo E ( $p=0,365$ ) (fig. 23). En la figura 23 no se aprecian las desaturaciones debido a que éstas sucedieron en los primeros 2-3 minutos, a los 5 minutos ya se habían recuperado los valores basales. En ningún caso los episodios de desaturación tuvieron repercusión clínica relevante.

**Tabla 12.** Parámetros respiratorios según los grupos de estudio.

	PROPOFOL n=56	ETOMIDATO n=54	
	Nº casos (%)	Nº casos (%)	p
T RVE <sup>1</sup>	233 (97)	337 (195)	0,085
Desaturaciones	77	22	<0,001
Apnea	52	9	<0,001
Luxación mandibular	100	98	0,100
Ventilación Manual	54	13	<0,001
Guedel	23	7	0,020
Dificultad ventilación o necesidad IOT	0	0	>0,999

<sup>1</sup>media (±DE)



**Figura 23.** Evolución de la Sat O<sub>2</sub> media basal, a los 5 y a los 10 min según grupos del estudio ( $p > 0,05$ ). Las barras de error representan la DE (desviación estándar).

Cuando se analizó independientemente la necesidad de ventilación, los pacientes que precisaron ventilación manual fueron con mayor frecuencia mujeres, sin diferencias en el ASA, ni en el antecedente de tabaquismo ni en el de patología respiratoria (asma o EPOC). Tampoco se encontraron diferencias en la medicación previa (tabla 13).

Cuando se analizaron sólo los pacientes tratados con Propofol, no se encontró ninguna diferencia estadísticamente significativa al comparar los pacientes que precisaron ventilación manual y los que no la precisaron. De los 30 pacientes tratados

con Propofol que precisaron ventilación, 16, (el 53%), fueron mujeres, comparado con 9, (35%), de los 26 pacientes tratados con Propofol que no precisaron ventilación ( $p=0,100$ ). La dosis de propofol utilizada fue similar en ambos grupos ( $81\pm 23$  vs  $81\pm 30$  mg respectivamente).

**Tabla 13.** Pacientes q precisaron ventilación frente a los q no la precisaron.

	Ventilación n=56	No ventilación n=54	
	Nº casos (%)	Nº casos (%)	p
Edad (años) <sup>1</sup>	64 (12)	66 (13)	0,200
Mujer	21 (57)	25 (34)	0,024
IMC (kg/m <sup>2</sup> ) <sup>1</sup>	28 (4)	28 (4)	> 0,999
Cardiopatía estructural	46	57	0,310
Propofol	81	35	<0,001
Sat Basal (%) <sup>1</sup>	94 (3)	95 (3)	> 0,999
BIS min <sup>1</sup>	41 (9)	48 (14)	0,150

<sup>1</sup>datos expresados en media y DE.

Lo mismo sucedió al analizar solo los tratados con etomidato: existió un mayor porcentaje de mujeres en el grupo que precisó ventilación manual ya que de los 7 pacientes que la precisaron 5 (71%) eran mujeres, sin llegar a alcanzar esta diferencia significación estadística ( $p= 0,090$ ). Las dosis de Etomidato comparando los pacientes con y sin necesidad de ventilación manual fue muy similar ( $12\pm 7$  mg vs  $11\pm 6$  mg respectivamente).

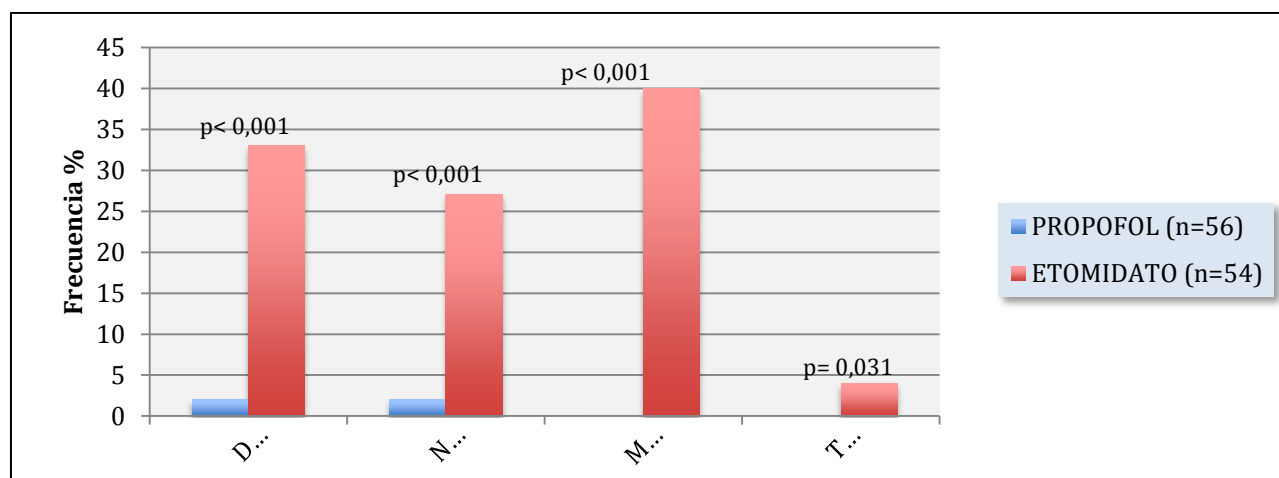
### 5.3 Otras complicaciones

Los pacientes del grupo E presentaron más náuseas y vómitos que los del grupo P ( $p<0,001$ ), más mioclonías ( $p<0,001$ ), más trismus ( $p = 0,031$ ) y más dolor en la inyección ( $p < 0,001$ ) (tabla 14).

**Tabla 14.** Otras complicaciones según los grupos de estudio.

	PROPOFOL n=56	ETOMIDATO n=54	
	Nº de casos (%)	Nº de casos (%)	p
Náuseas/vómitos	1 (1,8)	15 (27,8)	<0,001
Mioclonías	0 (0,0)	22 (40,7)	<0,001
Trismus	0 (0,0)	2 (3,7)	0,031
Dolor en la inyección	1 (1,8)	18 (33,3)	<0,001
Otras complicaciones (global)	1 (1,8)	21 (38,9)	<0,001

Gráficamente se representa en la figura 24.



**Figura 24.** Otras complicaciones según los grupos de estudio. El dolor a la inyección\*, las náuseas y los vómitos\*, las mioclonías\* y el trismus\* fueron complicaciones más frecuentes en el grupo E ( $p < 0,05$ )\*.

Además de las complicaciones descritas 6 pacientes, (5,4%), presentaron quemaduras de primer grado coincidiendo con la zona de contacto de las palas.

#### 5.4 Tiempos de inducción y de despertar

El tiempo de inducción fue algo más rápido en el grupo E respecto al grupo P pero no se detectaron diferencias significativas ( $p=0,531$ ). El tiempo de respuesta a órdenes sencillas fue prácticamente similar en ambos grupos.

**Tabla 15.** *Tiempos de inducción y de despertar según grupos de estudio.*

	Propofol n=55	Etomidato n=54	p
T pérdida del reflejo palpebral <sup>1</sup>	68 (31)	64 (32)	0,531
T R órdenes sencillas <sup>1</sup>	399 (162)	403 (224)	0,911

<sup>1</sup>datos expresados en media y DE. T=tiempo, R=respuesta

El resultado de los tiempos de recuperación postanestésica no se adjuntan. En el hospital de día 5 pacientes, (9,3%), del grupo de E y 1 paciente, (1,9%), en el grupo P precisaron asistencia médica y tuvieron una estancia más prolongada de la habitual. En el grupo E 4 por náuseas/vómitos y malestar, 1 por hipertensión. En el grupo P 1 por hipotensión, náuseas, vómitos y malestar.

### 5.5. Eficacia del procedimiento

La CVE resultó efectiva en 98 pacientes (89,1%) y no efectiva en 12 pacientes (10,9%). Comparando las características de los pacientes en los que la CVE resultó efectiva con aquellos en los que no fue efectiva no se observaron diferencias estadísticamente significativas en la edad, en el sexo, en la cardiopatía estructural, en hipertensión, en la FEVI ni en el tamaño de la aurícula izquierda. El tratamiento con betabloqueantes u otros antiarrítmicos, la sedación con propofol o etomidato y las dosis empleadas, la TA o la FC tampoco influyeron en el resultado.

Sí se encontraron diferencias en el tipo de arritmia ya que todos (100%) los flúter comunes fueron cardiovertidos, el 87% de la FA paroxísticas, el 89% de las FA persistentes, y sólo el 50% de las FA persistentes de larga evolución ( $P= 0,020$ ).

Cuando comparamos la eficacia del procedimiento según los grupos de estudio observamos que la CVE resultó efectiva en el 91% de los pacientes del grupo P y en el 85% del grupo E ( $p= 0,355$ ). Con el primer choque pasaron a ritmo sinusal el 73% de los pacientes en cada grupo. Con el segundo choque el 18% en el grupo P y el 16% en el grupo E y con el tercer choque el 7% y el 9% respectivamente. Un paciente en el grupo P (1,8%) pasó a RS sin necesidad de CVE.



**Tabla 16.** Comparación del tratamiento farmacológico en pacientes con CVE efectiva según grupos de estudio.

	Propofol (n= 55)	Etomidato (n= 54)	p
	Nº casos %	Nº casos %	
Betabloqueantes	51	48	0,700
IECA/ARA II	53	50	0,800
Diuréticos	37	52	0,100
Sin antiarrítmicos	63	53	0,700
Antagonistas del Ca	18	19	0,800
Acenocumarol	81	78	0.700
AAS	16	16	0,900
HPBPM	12%	10%	0,740
Broncodilatadores	11%	8%	0,700

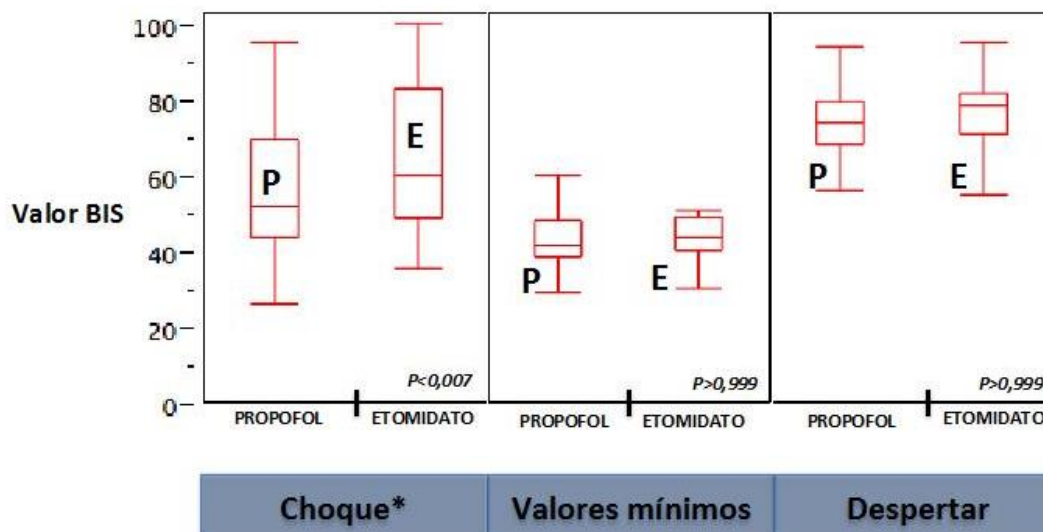
La posición inicial de las palas fue ápex-esternón en 108 pacientes (93,1%) y en 2 (1,8%) el choque se realizó anteroposterior mediante pegatinas.

## 5.6 Comparar profundidad anestésica con el BIS. DIO

Se recogieron los valores basal, en el choque, con la respuesta a órdenes sencillas y los valores mínimos de cada procedimiento. Los valores basales del grupo P (97,32 (DE 0,25) y del grupo E (97,39 (DE 0,25) no mostraron diferencias estadísticamente significativas ( $p=0,837$ ).

Se compararon los valores del BIS cuando el paciente era capaz de responder a órdenes verbales sencillas sin que se pudiera establecer una diferencia estadísticamente significativa entre los grupos de estudio ( $p=0,268$ ). Lo mismo sucedió con los valores mínimos captados por el BIS a lo largo del procedimiento, el valor en el grupo P fue de 43,81 (DE 1,73) y en el grupo E de 46,98 (DE 1,78), ( $p=0,210$ ) (Fig. 25).

Sí hubo diferencia estadísticamente significativa cuando se compararon los valores del BIS del grupo P con el grupo E. Los valores BIS en el choque fueron más altos en el grupo E que en el grupo P (63 (DE 18) vs 54 (DE 15),  $p<0,007$ )(Fig.25).



**Figura 25.** Valores puntuales del BIS en el choque, valor mínimo y valor en el despertar según grupos de estudio en los 109 pacientes analizados. Los valores del BIS en el choque fueron más altos en el grupo E respecto al grupo P ( $p < 0,007$ )\*.

Cuando se compararon el BIS basal, el BIS mínimo y el BIS choque con la puntuación obtenida en la escala de satisfacción no se encontró correlación entre las variables, ( $p = 0,681$ ,  $p = 0,751$  y  $p = 0,488$  respectivamente). Ningún paciente del estudio refirió recuerdo intraoperatorio en ninguna las entrevistas que se les realizó.



# Discusión

---



## 1. CVE y sedación

La cardioversión eléctrica es un método eficaz para revertir el ritmo sinusal en pacientes con FA/FLA<sup>1</sup>. El procedimiento es breve (apenas un segundo) pero el estímulo es de una intensidad similar al de una incisión quirúrgica, por lo que necesariamente precisa sedación. El adecuado nivel de sedación para llevarlo a cabo es el de sedación profunda o anestesia general, primero, para evitar el recuerdo de una sensación desagradable y segundo, para evitar la descarga catecolaminérgica en respuesta al estrés.

Desde que Lown<sup>68</sup> introdujera la CVE en 1962 para el tratamiento de las arritmias se han ido utilizando diferentes fármacos y diferentes dosis de los mismos fármacos. Esta variabilidad se acompaña a su vez de variabilidad en el profesional que la trata (cardiólogo, intensivista o anestesiólogo) y del medio en que se realiza (sala de Urgencias, Hospital de Día e incluso quirófano). En los últimos 10 años ha habido un creciente interés por definir qué pauta, con los fármacos de que disponemos en este momento, podría ser la más adecuada para realizar el procedimiento de la manera más satisfactoria desde el punto de vista no sólo del paciente sino también del profesional que la realiza.

Cuando se revisa la literatura resulta difícil realizar comparaciones entre estudios debido a la ya citada variabilidad de fármacos, dosis y profesionales que la realizan. La tendencia actual es utilizar fármacos de rápida inducción, vida media corta y rápida recuperación. Además la tendencia es a utilizar dosis cada vez menores<sup>154</sup>.

El propósito de este estudio fue comparar de forma aleatorizada y prospectiva dos fármacos hipnóticos de uso muy extendido como son el etomidato y el propofol. Los dos fármacos seleccionados habían demostrado su validez en sedaciones y, su uso en la CVE viene refrendado por numerosos estudios publicados<sup>90, 92-4</sup>.

El objetivo primario de este estudio fue comparar el grado de satisfacción del paciente tratado con propofol o con etomidato. Hasta ahora los estudios publicados se centraban fundamentalmente en los efectos adversos que estos fármacos producen pero ninguno había tenido como objetivo principal la satisfacción del paciente. La FA y el FLA son arritmias que pueden reaparecer con relativa facilidad así que un paciente puede precisar varias CVE a lo largo de su vida. Por lo tanto, es importante que el

paciente tenga un buen recuerdo de la intervención, o, al menos, que su recuerdo sea lo suficientemente bueno como para repetir el procedimiento.

Los objetivos secundarios fueron evaluar la eficacia en términos de seguridad, fundamentalmente complicaciones respiratorias y hemodinámicas; evaluar las complicaciones menores; los tiempos de inducción y de despertar; y la influencia de cada fármaco en la efectividad del procedimiento.

Los efectos adversos de propofol y etomidato se pueden minimizar si se utilizan las dosis mínimas efectivas de cada fármaco. El empleo de dosis mínimas de hipnóticos en anestesia conlleva el peligro de infradosificar al paciente y de que éste presente un DIO<sup>75</sup>. Uno de los objetivos de este estudio fue comparar la profundidad anestésica con uno y otro fármaco mediante el uso del BIS y ver si había alguna correlación entre los valores del BIS y la posible incidencia de DIO. El BIS es un monitor desarrollado para evaluar la profundidad anestésica y prevenir potencialmente el DIO. Existe una gran controversia respecto al uso de BIS en sedaciones y en este estudio se intentó aportar algo de luz al respecto.

## **2. Elección de los fármacos: Propofol y Etomidato**

Tradicionalmente se han empleado diferentes fármacos para la sedación de la CVE, entre los que destacan el pentotal, las benzodiacepinas, el metohexital y la tiopentona pero debido a sus efectos secundarios, hipotensión, depresión respiratoria, náuseas, vómitos o despertar prolongado entre otros, han sido sustituidos por fármacos con un mejor perfil farmacocinético.

El fármaco ideal no existe. Las características ideales de todo fármaco anestésico consisten en una inducción rápida, una eliminación rápida, que provean al paciente de estabilidad hemodinámica, que no produzcan depresión respiratoria, y, que, además, posean cierto componente analgésico. Otra cualidad importante de los fármacos empleados en la sedación es que no deberían interferir en la eficacia del procedimiento.

Tanto el propofol (2,6 di-isopropilfenol) como el etomidato son fármacos ampliamente empleados en la práctica clínica diaria y ambos presentaban el perfil que se requería en este estudio. La conclusión de la mayor parte de los estudios publicados

es que tanto el propofol como el etomidato son agentes seguros y adecuados para su uso en la sedación para CVE<sup>90, 92-4</sup> sin que haya evidencia en el momento actual de que un fármaco sea de elección frente al otro<sup>154</sup>. Este estudio prospectivo y aleatorizado pretendía aportar información al respecto.

Los primeros estudios empleaban dosis superiores de los fármacos (los rangos oscilaban entre 1,5 mg/kg a 2,5 mg/kg para el propofol y 0,2-0,3 mg/kg para el etomidato)<sup>79-81</sup>. Con el tiempo se vio que utilizando dosis menores, los pacientes presentaban menos efectos adversos y que éstos eran menos graves<sup>83,88</sup>. Por ello, la tendencia actual es utilizar dosis cada vez menores<sup>93</sup>. Las dosis que se emplearon en este estudio (propofol 0,5-1 mg/kg peso, etomidato 0,10-0,15 mg/kg peso) coinciden con la evidencia del momento<sup>154</sup>.

La CVE es un procedimiento muy doloroso puntualmente pero no deja dolor residual. Los pacientes lo refieren como ligero resquemor. Tanto el propofol como el etomidato son hipnóticos que carecen de propiedades analgésicas. La mayor parte de los estudios publicados añade un opiáceo (fentanilo o remifentanilo) a dosis bajas en su protocolo<sup>90,93,155</sup>. En este estudio se eligió el fentanilo por ser un fármaco con un inicio de acción rápido (menos de 30 sg) y una duración de la acción de 30 a 60 minutos, suficiente para que el paciente se despertara confortable de la anestesia. Ningún paciente refirió dolor durante la intervención, sólo los 6 pacientes que presentaron quemaduras de primer grado precisaron un suplemento analgésico en el despertar.

### 3. La población de estudio

La población de estudio está formada por pacientes de edad avanzada [edad media de 65 años (DE 13 años)] (rango de 30 a 90 años). El 76% presentaban FR cardiovascular y el 56% presentaba cardiopatía asociada. El 60% de los pacientes se encontraba en una situación funcional cardiológica NYHA II/III, y, el 50% fueron clasificados como ASA 3 ó 4. Estas características hacen de esta muestra una población de riesgo cardiovascular que se asocia a una mayor incidencia de complicaciones y a una baja tolerancia a las mismas.



Cabe añadir que la población presenta un IMC medio de 28 kg/m<sup>2</sup> (DE 4 kg/m<sup>2</sup>) que, según la OMS<sup>156</sup> corresponde a obesidad. Este factor está relacionado con una disminución de la capacidad residual funcional y disminución del impulso ventilatorio lo que se traduce en mayor depresión respiratoria y posible dificultad en la ventilación manual del paciente.

La aleatorización de los pacientes dio lugar, como era esperable, a dos grupos muy homogéneos de población. Las características clínicas y su situación cardiovascular no mostraron diferencias ni estadísticamente significativas ni en la relevancia clínica.

#### **4. Satisfacción del paciente**

En este estudio la satisfacción del paciente fue mayor en el grupo del propofol que en el del etomidato ( $p= 0,032$ ). Este hallazgo concuerda con la percepción subjetiva que refirió el anestesiólogo y el equipo que participó en el desarrollo del estudio. Hasta ahora los estudios publicados no habían demostrado superioridad de un fármaco sobre el otro en este aspecto. De todos los estudios publicados comparando propofol y etomidato sólo en 3 se valoró la satisfacción del paciente. Canessa<sup>81</sup> cuya conclusión fue que todos los pacientes estaban muy satisfechos, Coll-Vinent<sup>85</sup>, limitado por una muestra de sólo 18 pacientes (9 con etomidato y 9 con propofol), de los cuales 7 resultaron muy satisfechos, y 2 satisfechos (por igual en los dos grupos). Y Akcabo<sup>155</sup> que valoró la satisfacción tanto del paciente como del cardiólogo que realizó la CVE y que tampoco encontró diferencias entre ambos fármacos.

Ningún paciente refirió recuerdo del procedimiento per se, es decir del choque eléctrico en cuestión, pero cuando se les preguntó si tenían algún recuerdo algunos pacientes sí referían sensación desagradable. Respecto al porcentaje de recuerdos desagradables también el propofol demostró superioridad frente al etomidato, los pacientes del grupo P tuvieron menos recuerdos desagradables del procedimiento. El efecto relativo del grupo P frente al E fue de una reducción relativa del 90% lo que significa que el propofol presenta un efecto protector en la incidencia de recuerdos desagradables. Pero este efecto protector sólo se obtiene si empleamos las dosis necesarias, otros estudios que emplearon menos dosis (0,5 mg/kg de propofol) a todos

los pacientes y tuvieron una mayor incidencia tanto de dolor como de sensación desagradable<sup>93</sup>.

Según los resultados de este estudio se podría afirmar que el propofol a dosis de 0,5-1 mg/kg proporciona mayor satisfacción al paciente y le protege de tener recuerdos desagradables cuando se compara con etomidato a 0,1-0,15 mg/kg.

## 5. Seguridad del procedimiento

La seguridad del procedimiento viene definida fundamentalmente por la aparición de efectos secundarios y la repercusión que éstos puedan tener sobre el paciente.

### 5.1 Hemodinámica

En este estudio se observó un descenso significativo de la TAS en el 34% de los pacientes en el grupo P respecto al grupo E ( $p < 0,001$ ), efecto que era esperable de acuerdo a la farmacología del propofol. Una dosis de 2 mg/kg puede llegar a producir una caída en la TAS de hasta el 40%<sup>95</sup> debido fundamentalmente a vasodilatación y probablemente relacionado con un efecto inotrópico negativo. En este estudio los pacientes tratados con propofol presentaron un descenso del 16% de media respecto a sus cifras basales. Las dosis medias de propofol de este subgrupo fueron de 70,71 mg (DE 13,85), más bajas que la media del grupo P que fue de 81 (DE 16). Se sabe que la velocidad de infusión del propofol y la edad avanzada del paciente favorecen la aparición de hipotensiones profundas. En este subgrupo la edad media [(67,86 DE 14,81)] fue levemente superior a la media de la población del estudio y la velocidad de infusión fue la misma en todos los pacientes (10 segundos).

Analizando los datos en profundidad observamos que cuando se compararon los pacientes de este subgrupo con el resto de pacientes del grupo P no se encontraron diferencias estadísticamente significativas relacionadas con las variables del estudio excepto con dos :

- la toma de beta bloqueantes (78,57% vs 21,43%  $p < 0,019$ ) y
- la aparición de apnea (57,14% vs 42,86%  $p < 0,023$ ).

El estudio Poise<sup>157</sup> demostró que los beta-bloqueantes protegen al paciente de posibles complicaciones cardiovasculares pero también que producían efectos secundarios no deseables como la hipotensión y, que además, esa hipotensión se relacionaba con un aumento de la mortalidad. La última actualización de las guías de práctica clínica para la valoración y manejo del riesgo cardiovascular en cirugía no cardíaca<sup>158</sup> recomienda ser especialmente cuidadosos en evitar y/o tratar la hipotensión mantenida (> 30 min) que pueda aparecer durante la anestesia.

El hecho de que se asociara la hipotensión a la aparición de apnea puede indicarnos que quizá la dosis empleada fuera demasiada para ese paciente en este procedimiento, pero necesitaríamos diseñar un nuevo estudio para poder sacar conclusiones al respecto.

Todas las hipotensiones se resolvieron sin incidencias administrando 250-500 ml de SSF 0,9% y colocando al paciente en la posición de Trendelenburg, sin precisar drogas vasoactivas.

El etomidato se asoció a una tendencia a la hipertensión y taquicardia sin ser clínicamente significativas. Un paciente presentó una taquicardia ventricular no sostenida. Se ha descrito la liberación de catecolaminas en médula suprarrenal bovina<sup>106</sup> tras la administración del fármaco. La hipertensión y la tendencia a la taquicardia podría ser resultado de esta liberación de catecolaminas, pero harían falta más estudios para demostrarlo. Su perfil de estabilidad hemodinámica hace que este hipnótico siga siendo de elección en pacientes hemodinámicamente inestables<sup>90,92-3,95</sup>.

El leve descenso de la FC producido en los dos grupos y sin relevancia ni clínica ni estadística era esperable tras la recuperación del ritmo sinusal en la mayoría de los pacientes.

## 5.2 Depresión respiratoria

La depresión respiratoria producida por el propofol ha sido ampliamente tratada en la literatura actual. Su aparición viene determinada fundamentalmente por las dosis empleadas y por las características del paciente. En los estudios publicados la aparición de apnea oscila entre un 6 y un 28%<sup>90, 92-94</sup>. En este estudio la apnea apareció

en el 52% de los pacientes en el grupo P, y episodios de desaturación en el 77% también en el grupo P. Hubo diferencias estadísticamente significativas cuando se comparó con el grupo E donde sólo un 9% de los pacientes presentaron apnea y un 22% desaturación ( $p < 0,001$ ). Todos los episodios tanto de apnea como de desaturación fueron resueltos realizando la maniobra frente-mentón y subluxando la mandíbula (maniobra básica en el manejo de la vía aérea). Ningún paciente requirió intubación orotraqueal.

La elevada incidencia de eventos adversos respiratorios podría estar en relación con la dosis administrada, (se utilizaron dosis bajas pero no mínimas), con la velocidad de infusión (otros estudios emplean hasta 20 seg para la administración del fármaco)<sup>94</sup>, con los criterios de definición de apnea (en este estudio fue de 20 seg, en otros hasta 30 sg<sup>90,94</sup> y con el hecho de trabajar con una población obesa. A pesar de que la obesidad sea un factor relacionado con una mayor incidencia de eventos respiratorios, fundamentalmente desaturación y dificultad en la ventilación, en este estudio no se encontró una correlación estadísticamente significativa entre el IMC y la aparición de eventos respiratorios.

Otro factor que se debe reseñar es que a todos los pacientes se les administró fentanilo. Mientras que pequeñas dosis de fentanilo añadidas al etomidato reducen la dosis de hipnótico necesaria sin aumentar aparentemente los efectos adversos, esta misma dosis puede producir una respuesta más errática en el propofol y podría potenciar tanto la aparición de depresión respiratoria como la tendencia a la hipotensión. Es un tema controvertido sobre el que se sigue investigando<sup>93,95</sup>.

Tanto el propofol como el etomidato pueden producir depresión respiratoria en mayor o menor medida. Si bien el propofol produce muchos más efectos adversos desde el punto de vista respiratorio, el etomidato, aunque menos frecuente, también puede producirlos. Por ello, el uso de estos fármacos ha de ser realizado siempre bajo la supervisión de un profesional instruido en el manejo de la vía aérea.

### 5.3 Otras complicaciones

En este estudio todas las complicaciones denominadas menores fueron más frecuentes en el grupo E que en el grupo P.

El 40,7% de los paciente del grupo E presentaron mioclonías frente a ninguno en el grupo P. Este dato concuerda con estudios publicados previamente en los que la incidencia oscilaba entre un 28% y un 52%<sup>90,92-94</sup>. Los pacientes a los que se les había administrado midazolam en las horas previas (por la realización de un ecocardiograma) no mostraron una menor incidencia de mioclonías, como así había sido sugerido en la literatura<sup>83,104</sup>, pero esto podría ser debido a que la muestra es pequeña y a que las dosis de midazolam empleadas son muy bajas.

Los pacientes del grupo E presentaron mayor incidencia de náuseas y vómitos (27,8%) respecto al grupo P (1,8%) ( $p < 0,001$ ). 4 de estos pacientes del grupo E precisaron medicación coadyuvante por vómitos en el despertar del procedimiento.

El dolor a la inyección presente en el 33% de los pacientes del grupo E puede considerarse una cifra elevada cuando la comparamos con otros estudios publicados<sup>90,92-94</sup> pero está dentro del rango de la frecuencia descrita en su ficha técnica. Cuando se diseñó el protocolo farmacológico del estudio se tuvo en cuenta la posible aparición de dolor en la inyección del propofol así que se añadió lidocaína 10 mg, tal y como recomiendan la literatura<sup>95</sup>, sin embargo no se tuvo esta consideración con el etomidato y no se le añadió lidocaína a la preparación.

El trismus que apareció en 2 pacientes del grupo E no tuvo ninguna repercusión clínica, pero su aparición podría comprometer el manejo de la vía aérea por lo que siempre debe ser tomada en cuenta la aparición de esta posible efecto adverso.

## **6. Tiempos de inducción y de despertar**

Como era de esperar de acuerdo a la farmacocinética de ambos fármacos el tiempo de inducción del E mostró una tendencia a ser inferior respecto al tiempo de inducción del propofol<sup>93-95</sup>. No se encontraron diferencias estadísticamente significativas en el tiempo de respuesta a órdenes sencillas. Se puede decir que ambos fármacos presentaron un rápido inicio de acción y un rápido despertar, que son cualidades idóneas para la sedación de pacientes en general y en la cardioversión eléctrica en particular, dada la corta duración del procedimiento.

## 7. Eficacia del procedimiento

En el tratamiento de la FA/FLA el propósito de la CVE es la restauración del ritmo sinusal<sup>1</sup>. Es imprescindible la sedación del paciente para llevar a cabo el procedimiento y los fármacos anestésicos empleados no deberían interferir con el éxito o no del procedimiento.

Los datos publicados refieren éxito en la CVE entre el 80% y el 92%<sup>90,92-94</sup>. Estos datos son similares a los obtenidos en este estudio, donde la CVE resultó efectiva en el 89,1% de los pacientes. No se encontraron diferencias estadísticamente significativas entre el grupo P (91%) y el grupo E (87%), dato también refrendado por los estudios publicados<sup>90,92-94</sup>. Tampoco se observaron diferencias estadísticamente significativas en la edad, en el sexo, en la cardiopatía estructural, en hipertensión, en la FEVI ni en el tamaño de la aurícula izquierda, entre los pacientes en los que fue efectiva la cardioversión y en los que no.

Se puede afirmar que tanto el propofol como el etomidato no interfirieron con los resultados de efectividad de la CVE.

## 8. BIS y despertar intraoperatorio

El despertar intraoperatorio constituye una de las complicaciones más temidas tanto por los pacientes que van a ser anestesiados como por los anestesiólogos que los van a anestesiar. En este estudio se incorporó el BIS como monitor de la consciencia por ser el monitor mejor validado según estudios clínicos publicados<sup>110,113-4,141</sup>. El empleo del BIS podría mejorar la dosificación anestésica y el despertar postoperatorio, sin embargo el uso de un protocolo de monitorización específico para la disminución del despertar intraoperatorio resulta controvertido hoy en día, habiéndose publicado estudios que defienden el uso del BIS para prevenir potencialmente un DIO<sup>110,135</sup> y otros en los que no se llega a la misma conclusión<sup>114,140</sup>. En lo que sí están de acuerdo todos los estudios es que, en anestесias generales, cualquier tipo de monitorización de la consciencia, ya sea ETAG o BIS, es mejor respecto a no utilizar ningún dispositivo. En sedaciones todavía no se ha alcanzado ningún consenso.

En este estudio no se recogió ningún episodio de DIO. Este dato fue obtenido de la entrevista que se le realizó al paciente en dos momentos diferentes, al terminar el procedimiento y en el plazo de 30 días. Se repite la entrevista porque se ha demostrado que aproximadamente el 35% de los casos de DIO se detectan sólo en una entrevista tardía (más allá de las 72 horas del procedimiento)<sup>109</sup>. En este estudio no se registró ningún caso de DIO, probablemente debido a que la incidencia de DIO es muy baja (está entre el 0,065 hasta cerca del 1% en pacientes de alto riesgo) y la muestra de este estudio muy pequeña.

No se encontró correlación entre los valores del BIS en el choque, los valores BIS mínimos y los valores BIS de despertar, con la puntuación obtenida en la encuesta de satisfacción.

Los valores del BIS en el momento de choque se mantuvieron entre 45 y 81 en el grupo E, que fue el que mostró cifras más elevadas. El rango de BIS recomendado para sedaciones está entre 60-80, para sedaciones profundas o anestesia general de 40-60. En este estudio las cifras medias se corresponden con las recomendaciones pero hubo pacientes que, presentando cifras más elevadas no presentaron DIO. Esta circunstancia podría ser explicada por distintos motivos. El dispositivo BIS presenta un decalaje de unos 15 segundos entre que recibe los datos y procesa el valor numérico. El choque es un momento puntual que dura apenas un segundo por lo que no da tiempo a que el BIS se actualice. Otra razón pudieran ser las interferencias. La hipotensión (afecta negativamente) o el propio choque (aumenta los valores por interferencias con el movimiento que se produce durante el choque eléctrico) pueden hacer variar las cifras reales invalidando el resultado.

## **9. Limitaciones del estudio**

-El anestesiólogo responsable del procedimiento fue la misma persona que recoge los datos excepto el valor del BIS que fueron recogidos por una enfermera del Hospital de Día.

-La entrevista telefónica fue realizada por el mismo anestesiólogo que realizó el procedimiento.

-El anestesiólogo responsable conocía el fármaco que se le estaba aplicando al paciente, pero hay que tener en cuenta la dificultad en anestesia para realizar ensayos con doble ciego pues ante una posible complicación es necesario saber qué fármaco se le ha administrado al paciente.

-El haber añadido fentanilo al protocolo pudo facilitar la aparición de depresión respiratoria en los pacientes del grupo P así como de náuseas y vómitos en uno de los pacientes del grupo P.

-El no haber añadido lidocaína al etomidato y sí al propofol hizo que el dolor a la inyección fuera mucho más frecuente en el grupo E.

-Lo ideal para detectar diferencias entre ambos fármacos hubiera sido realizar un estudio cruzado pero la proporción de pacientes que han de repetir la CVE es muy pequeño y dilatado en el tiempo.

-No se empleó la capnografía (por no disponer de ella) para detectar las apneas, teniendo que esperar a que el paciente desaturara para poder detectarla.

-La muestra del estudio fue muy pequeña para poder detectar un DIO.

## 10. Líneas futuras

Las líneas futuras de investigación planteadas a raíz de este estudio se detallan a continuación

-Dado que se trata de un procedimiento ultracorto que no deja dolor residual al terminar cabría estudiar si es necesario o no añadir analgesia al protocolo de sedación para cardioversión eléctrica. Si se suprime el opiáceo probablemente tanto el propofol como el etomidato producirían menos depresión respiratoria, aumentando así la seguridad en el procedimiento.

-Sería interesante investigar la asociación que tienen la combinación de propofol y betabloqueantes en la capacidad de producir alteraciones hemodinámicas. Y qué medidas preventivas se pueden tomar para evitar este efecto indeseable.

-Y, por último, un tema que se está investigando y del que todavía falta mucho por investigar es el posible efecto cardioprotector del propofol.





# Conclusiones

---



- 1.- El propofol a dosis de 0,5-1 mg/kg comparado con el etomidato a dosis 0,1-0,15 mg/kg, proporciona mayor satisfacción al paciente y se considera factor de protección respecto a tener recuerdos desagradables tras la sedación para CVE.
- 2.- El propofol produce más hipotensiones que el etomidato, sobre todo si se asocia a betabloqueantes. El etomidato produce más hipertensiones. Estas hipotensiones e hipertensiones no son graves y ninguna tuvo repercusiones clínicas en los pacientes. El etomidato produce más estabilidad hemodinámica que el propofol.
- 3.- El propofol produce más depresión respiratoria (desaturaciones y apnea) que el etomidato, que, aunque menos, también produce depresión respiratoria. Los eventos adversos respiratorios fueron resueltos con maniobras sencillas de manejo de la vía aérea.
- 4.- El etomidato produce más náuseas y vómitos y más mioclonías que el propofol. Comparado con propofol (al que se le ha añadido lidocaína), produce más dolor en la inyección.
- 5.- Tanto el propofol como el etomidato no interfirieron en los resultados de efectividad de la cardioversión eléctrica electiva.
- 6.- Con los resultados de este estudio no podemos recomendar el uso del BIS como monitor de rutina en la cardioversión eléctrica electiva.
- 7.- De los resultados de este estudio se puede concluir que tanto el propofol como el etomidato pueden ser utilizados de manera segura en la sedación de la CVE. El propofol sería el fármaco de elección en pacientes hemodinámicamente estables, teniendo especial cuidado en aquellos pacientes que toman beta-bloqueantes. El etomidato sigue siendo el fármaco de elección para aquellos pacientes inestables hemodinámicamente. Si bien el propofol produce más depresiones respiratorias, también el etomidato puede producirlas por lo que estos fármacos sólo deben ser utilizados por personal instruido en el manejo de la vía aérea.



# Abreviaturas

---



## Abreviaturas

**AIT:** accidente isquémico transitorio  
**ASA:** American Society of Anesthesiologists  
**AV:** auriculoventricular  
**BIS:** análisis biespectral  
**CAM:** concentración alveolar mínima  
**CV:** cardioversión  
**CVE:** cardioversión eléctrica electiva  
**DE:** desviación estándar  
**DIO:** despertar intraoperatorio  
**E:** etomidato  
**ECG:** electrocardiograma  
**EHRA:** European Heart Rhythm Association  
**EPOC:** enfermedad pulmonar obstructiva crónica  
**ETAC:** end tidal anesthetic concentration  
**ETE:** ecocardiograma transesofágico  
**FA:** fibrilación auricular  
**FC:** frecuencia cardíaca  
**FLA:** flúter auricular  
**ICT:** istmo cavotricuspidé  
**IMC:** índice de masa corporal  
**INR:** international normalized ratio  
**iv:** intravenoso  
**J:** julios  
**kg:** kilogramo  
**l:** litro  
**lpm:** latidos por minuto  
**m:** metro  
**mg:** miligramo  
**min:** minuto  
**mm:** milímetros  
**msc:** milisegundo  
**NYHA:** New York Heart Association  
**P:** propofol  
**PUFA:** ácidos grasos poliinsaturados  
**RR:** riesgo relativo  
**SAOS:** síndrome de apnea obstructiva del sueño  
**SatO<sub>2</sub>:** saturación arterial de oxígeno  
**SEC:** Sociedad Española de Cardiología  
**TA:** tensión arterial  
**TAS:** tensión arterial sistólica  
**TAD:** tensión arterial diastólica  
**TE:** Tromboembolia  
**TS:** Tasa de supresión





# Índice de tablas y figuras

---



## TABLAS

**Tabla 1.** Sedación para cardioversión eléctrica.

**Tabla 2.** Estudios comparativos de propofol y etomidato para cardioversión eléctrica.

**Tabla 3.** Características demográficas.

**Tabla 4.** Factores de riesgo (FR) cardiovascular.

**Tabla 5.** Cardiopatía asociada y grado funcional.

**Tabla 6.** Características demográficas según los grupos de estudio.

**Tabla 7.** Factores de riesgo cardiovascular según los grupos de estudio.

**Tabla 8.** Cardiopatía asociada y grado funcional según los grupos de estudio.

**Tabla 9.** Riesgo anestésico según los grupos de estudio.

**Tabla 10.** Tratamiento basal según los grupos de estudio.

**Tabla 11.** Características de los 14 pacientes que se hipotensaron.

**Tabla 12.** Parámetros respiratorios según los grupos de estudio.

**Tabla 13.** Pacientes q precisaron ventilación frente a los q no la precisaron.

**Tabla 14.** Otras complicaciones según los grupos de estudio.

**Tabla 15.** Tiempos de inducción y de despertar según grupos de estudio.

**Tabla 16.** Comparación del tratamiento farmacológico en pacientes con CVE efectiva según grupos de estudio.

## FIGURAS

**Figura 1.** Electrocardiograma de 12 derivaciones en un paciente (a) con ritmo sinusal y (b) con fibrilación auricular.

**Figura 2.** Clasificación de la fibrilación auricular según la Sociedad Europea de Cardiología.

**Figura 3.** Electrocardiograma de 12 derivaciones en paciente con flúter auricular común con conducción aurículoventricular 2:1.

**Figura 4.** Esquema de manejo inicial de la FA y FLA propuesto por la Sociedad Europea de Cardiología.

**Figura 5.** Esquema de estratificación del riesgo embólico y tratamiento antitrombótico recomendado para la FA y FLA propuesto por la Sociedad Europea de Cardiología.

**Figura 6.** Factores de riesgo hemorrágico en pacientes tomando anticoagulantes.

**Figura 7.** Esquema de manejo de la FA/FLA, dirigido a controlar la respuesta ventricular, propuesto por la Sociedad Europea de Cardiología.

**Figura 8.** Esquema de manejo de la FA/FLA, dirigido a decidir si control del ritmo o de la frecuencia cardíaca según la Sociedad Europea de Cardiología.

**Figura 9.** Tipos de onda de energía.

**Figura 10.** Estructura química del propofol.

**Figura 11.** Representación de la evolución en el tiempo de las concentraciones sanguíneas del propofol tras una dosis de inducción de 2 mg/kg.

**Figura 12.** Estructura química del etomidato.

**Figura 13.** Arquitectura cerebral y sistema límbico.

**Figura 14.** Frecuencias de banda del electroencefalograma.

**Figura 15.** Parámetros del BIS y su correlación clínica.

**Figura 16.** Cuestionario Brice.

**Figura 17.** Diagrama de flujos.

**Figura 18.** Motivo de la cardioversión en los 110 pacientes incluidos.

**Figura 19.** Tipo de arritmia que presentaban los 110 pacientes en el momento de la CVE según grupos asignados.

**Figura 20.** Evolución de la TAS media según grupos de estudio.

**Figura 21.** Evolución de la TAD media según grupos de estudio.

**Figura 22.** Comportamiento de la FC media de los 110 pacientes según grupos del estudio.

**Figura 23.** Evolución de la Sat O<sub>2</sub> media según grupos del estudio.

**Figura 24.** Otras complicaciones según los grupos de estudio.

**Figura 25.** Valores puntuales del BIS en el choque, valor mínimo y valor en el despertar según grupos de estudio en los 109 pacientes analizados.



# Bibliografía

---





1. Camm AJ, Kirchhof P, Lip GY, Schotten U, Savelieva I, Ernst S, Van Gelder IC, Al-Attar N, Hindricks G, Prendergast B, Heidbuchel H, Alfieri O, Angelini A, Atar D, Colonna P, De CR, De SJ, Goette A, Gorenek B, Heldal M, Hohloser SH, Kolh P, Le Heuzey JY, Ponikowski P, Rutten FH. Guidelines for the management of atrial fibrillation: the Task Force for the Management of Atrial Fibrillation of the European Society of Cardiology (ESC). *Eur Heart J* 2010 Oct;31(19):2369-429.
2. Blomström-Lundqvist C, Scheinman MM, Aliot EM, Alpert JS, Calkins H, Camm AJ, et al. ACC/AHA/ESC guidelines for the management of patients with supraventricular arrhythmias A report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force and the European Society of Cardiology Committee for Practice Guidelines (Writing committee to Develop Guidelines for the Management of Patients With Supraventricular Arrhythmias) —executive summary. *J Am Coll Cardiol*. 2003;42(8):1493–531.
3. Lloyd-Jones DM, Wang TJ, Leip EP, Larson MG, Levy D, Vasan RS, D'Agostino RB, Massaro JM, Beiser A, Wolf PA, Benjamin EJ. Lifetime risk for development of atrial fibrillation: the Framingham Heart Study. *Circulation* 2004 Aug;110(9):1042-6.
4. Heeringa J, Van der Kuip DAM, Hofman A, Kors JA, Van Herpen G, Stricker B, et al. Prevalence, incidence and lifetime risk of atrial fibrillation: the Rotterdam study. *Eur Heart J*. 2006;27:949-53.
5. Nieuwlaat R, Capucci A, Camm J, Olsson B, Andresen D, Davies W, et al. Atrial fibrillation management: a prospective survey in ESC Member Countries. The EuroHeart Survey on Atrial Fibrillation. *Eur Heart J*. 2005;26:2422-34.
6. García-Acuña JM, González-Juanatey JR, Alegría Ezquerro E, González Maqueda I, Listerri JL. La fibrilación auricular permanente en las enfermedades cardiovasculares en España. Estudio CARDIOTENS 1999. *Rev Esp Cardiol*. 2002;55:943-52.
7. Masiaa R, Sala J, Marrugat J, Pena A, Investigadores del Estudio REGICOR. Prevalencia de fibrilación auricular en la provincia de Girona: el Estudio REGICOR. *Rev Esp Cardiol* 2001;54:1240.
8. Gómez-Doblas JJ, Muñoz J, Alonso JJ, et al. Prevalencia de fibrilación auricular en España. Resultados del estudio OFRECE. *Rev Esp Cardiol* 2014, 67(4):259-269.
9. Lip GY, Kakar P, Watson T. Atrial fibrillation--the growing epidemic. *Heart* 2007 May;93:542-3.

10. Granada J, Uribe W, Chyou PH, Maassen K, Vierkant R, Smith PN. Incidence and predictors of atrial flutter in the general population. *J Am Coll Cardiol* 2000;36:2242-6.
11. Scherf D. The atrial arrhythmias. *N Engl J Med*. 1955;252:928-33.
12. Moe GK, Moe GK, Rheinboldt WC, Abildskov JA. A computer model of atrial fibrillation. *Am Heart J*. 1964;67:200-20.
13. Wells JL, Karp RB, Kouchoukos NT, MacLean WA, James TN, Waldo AL. Characterization of atrial fibrillation in man: studies following open heart surgery. *PACE* 1978; 4: 426-438.
14. Schuessler RB, Grayson TM, Bromberg BI, Cox JL, JP Boineau. Cholinergically mediated tachyarrhythmias induced by a single extrastimulus in the isolated canine right atrium. *Circ Res*. 1992;71:1254-67.
15. Haïssaguerre M, Jais P, Shah DC, Takahashi A, Hocini M, Quimiou G, et al. Spontaneous initiation of atrial fibrillation by ectopic beats originating in the pulmonary veins. *N Engl J Med*. 1998;339:659-66,
16. Chen SA, Hsieh MH, Tai CT, Tsai CF, Prakash VS, Yu W-C, et al. Initiation of atrial fibrillation by ectopic beats originating from the pulmonary veins: electrophysiological characteristics, pharmacological responses, and effects of radiofrequency ablation. *Circulation*. 1999;100:1879-86
17. Ho SY, Cabrera JA, Tran VH, Farre J, Anderson RH, Sanchez-Quintana D. Architecture of the pulmonary veins: relevance to radiofrequency ablation. *Heart* 2001 Sep;86(3):265-70.
18. Jais P, Haissaguerre M, Shah DC, Chouairi S, Gencel L, Hocini M, Clementy J. A focal source of atrial fibrillation treated by discrete radiofrequency ablation. *Circulation* 1997 Feb;95(3):572-6.
19. Lin WS, Tai CT, Hsieh MH, Tsai CF, Lin YK, Tsao HM, Huang JL, Yu WC, Yang SP, Ding YA, Chang MS, Chen SA. Catheter ablation of paroxysmal atrial fibrillation initiated by non-pulmonary vein ectopy. *Circulation* 2003 Jul;107(25):3176-83.
20. Tsai CF, Tai CT, Hsieh MH, Lin WS, Yu WC, Ueng KC, Ding YA, Chang MS, Chen SA. Initiation of atrial fibrillation by ectopic beats originating from the superior vena cava: electrophysiological characteristics and results of radiofrequency ablation. *Circulation* 2000 Jul;102(1):67-74.

21. Mandapati R, Skanes A, Chen J, Berenfeld O, Jalife J. Stable microreentrant sources as a mechanism of atrial fibrillation in the isolated sheep heart. *Circulation*. 2000;101:194-9.
22. Pérez-Villacastín J , Pérez Castellano N, Moreno J, Cañadas V. Ablación de la fibrilación auricular en la vida real: ¿cuanto menos sabemos, más quemamos? *Rev Esp Cardiol* 2012; 65(Supl.2) :22-8
23. Allessie M, Ausma J, Schotten U. Electrical, contractile and structural remodeling during atrial fibrillation. *Cardiovasc Res* 2002 May;54(2):230-46.
24. Cosío FG, Arribas F, López-Gil M, Palacios J. Atrial flutter mapping and ablation. I. Studying atrial flutter mechanisms by mapping and entrainment. *PACE* 1996;19(5):841-53.
25. Cosío FG. Understanding atrial arrhythmia mechanisms by mapping and ablation. *Europace* 2013 (15):315-316.
26. Arenal A, Almendral A, Alday JM, Villacastín J, Ormaetxe J, Sande J, Pérez-Castellano N, González S, Ortiz M, Delcan JL. Rate-dependent conduction block of the crista terminalis in patients with typical atrial flutter: influence of evaluation of cavotricuspid isthmus conduction block. *Circulation* 1999; 99:2771-9.
27. Feld GK, Chen PS, Nicod P, Fleck RP, Meyer D. Possible atrial proarrhythmic effects of class IC antiarrhythmic drugs. *Am J Cardiol* 1990;66:378-84.
28. Villacastin J, Pérez Castellano N, Moreno J, Gonzalez R. Left atrial flutter after radiofrequency catheter ablation of focal atrial fibrillation. *J Cardiovasc Electrophysiol*. 2003;14:417-21
29. Pappone C, Santinelli V, Manguso F, Vicedomini G, Gugliotta F, Augello G, Mazzone P, Tortoriello V, Landoni G, Zangrillo A, Lang C, Tomita T, Mesas C, Mastella E, Alfieri O. Pulmonary vein denervation enhances long-term benefit after circumferential ablation for paroxysmal atrial fibrillation. *Circulation* 2004 Jan;109(3):327-34.
30. Healey JS, Baranchuk A, Crystal E, Morillo CA, Garfinkle M, Yusuf S, Connolly SJ. Prevention of atrial fibrillation with angiotensin-converting enzyme inhibitors and angiotensin receptor blockers: a meta-analysis. *J Am Coll Cardiol* 2005 Jun;45(11):1832-9.
31. Chung MK, Martin DO, Sprecher D, Wazni O, Kanderian A, Carnes CA, Bauer JA, Tchou PJ, Niebauer MJ, Natale A, Van Wagoner DR. C-reactive protein elevation in

patients with atrial arrhythmias: inflammatory mechanisms and persistence of atrial fibrillation. *Circulation* 2001 Dec;104(24):2886-91.

32. Raitt MH, Kusumoto W, Giraud G, McAnulty JH. Reversal of electrical remodeling after cardioversion of persistent atrial fibrillation. *J Cardiovasc Electrophysiol* 2004 May;15(5):507-12.

33. Campbell RWF, Smith RA, Gallagher JJ, Prichett ELC, Wallace AG. Atrial fibrillation in the preexcitation syndrome. *Am J Cardiol* 1977; 40: 514-520

34. Coromilas J. Obesity and atrial fibrillation: is one epidemic feeding the other? *JAMA* 2004 Nov;292(20):2519-20.

35. Nabauer M, Gerth A, Limbourg T, Schneider S, Oeff M, Kirchhof P, Goette A, Lewalter T, Ravens U, Meinertz T, Breithardt G, Steinbeck G. The Registry of the German Competence NETwork on Atrial Fibrillation: patient characteristics and initial management. *Europace* 2009 Apr;11(4):423-34.

36. Benito B, Brugada R, Brugada J. La fibrilación auricular familiar. En: Mont L, Pérez-Villacastin J. Fibrilación y flutter auricular. Avances en fisiopatología y tratamiento. Primera ed. Barcelona: ICG Marge,SL; 2007. p 73-81.

37. Bogousslavsky J, Van MG, Regli F, Kappenberger L. Pathogenesis of anterior circulation stroke in patients with nonvalvular atrial fibrillation: the Lausanne Stroke Registry. *Neurology* 1990 Jul;40(7):1046-50.

38. Watson T, Shantsila E, Lip GY. Mechanisms of thrombogenesis in atrial fibrillation: Virchow's triad revisited. *Lancet* 2009 Jan;373(9658):155-66.

39. Jahangir A, Lee V, Friedman PA, Trusty JM, Hodge DO, Kopecky SL, Packer DL, Hammill SC, Shen WK, Gersh BJ. Long-term progression and outcomes with aging in patients with lone atrial fibrillation: a 30-year follow-up study. *Circulation* 2007 Jun;115(24):3050-6.

40. Benjamin E, Wolf PA, D'Agostino R, Silbershatz H, Kannel W, Levy D. Impact of atrial Fibrillation on the Risk Death. The Framingham Heart Study. *Circulation* 1998; 98:946-952).

41. Wolf PA, Abbott RD, Kannel WB. Atrial fibrillation as an independent risk factor for stroke: the Framingham Study. *Stroke* 1991 Aug;22(8):983-8.

42. Lip GY, Nieuwlaat R, Pisters R, Lane DA, Crijns HJ. Refining clinical risk stratification for predicting stroke and thromboembolism in atrial fibrillation using a

novel risk factor-based approach: the euro heart survey on atrial fibrillation. *Chest* 2010 Feb;137(2):263-72.

43. Miller CS, Grandi SM, Shimony A, Fillion KB, Eisenberg MJ. Meta-analysis of efficacy and safety of new oral anticoagulants (dabigatran, rivaroxaban, apixaban) versus warfarin in patients with atrial fibrillation. *Am J Cardiol*. 2012; 110: 453-60.

44. Echt DS, Liebson PR, Mitchell LB, et al. Mortality and morbidity in patients receiving encainide, flecainide, or placebo. The Cardiac Arrhythmia Suppression Trial. *N Engl J Med*. Mar 21 1991;324(12):781-788.

45. Maintenance of sinus rhythm in patients with atrial fibrillation: an AFFIRM substudy of the first antiarrhythmic drug. *J Am Coll Cardiol*. Jul 2 2003;42(1):20-29.

46. Mazzini MJ, Monahan KM. Pharmacotherapy for atrial arrhythmias: present and future. *Heart Rhythm*. Jun 2008;5(6 Suppl):S26-31.

47. Ferrero de Loma-Orsio A, Díaz-Infante E, Macías Gallego A. Registro Español de Ablación con Catéter. XII Informe Oficial de la Sección de Electrofisiología y Arritmias de la Sociedad Española de Cardiología (2012). *Rev Esp Cardiol* 2013;66(12):983-992.

48. Calkins H, Brugada J, Packer DL, Cappato R, Chen SA, Crijns HJ, Damiano RJ, Jr., Davies DW, Haines DE, Haissaguerre M, Iesaka Y, Jackman W, Jais P, Kottkamp H, Kuck KH, Lindsay BD, Marchlinski FE, McCarthy PM, Mont JL, Morady F, Nademanee K, Natale A, Pappone C, Prystowsky E, Raviele A, Ruskin JN, Shemin RJ. HRS/EHRA/ECAS expert consensus statement on catheter and surgical ablation of atrial fibrillation: recommendations for personnel, policy, procedures and follow-up. A report of the Heart Rhythm Society (HRS) Task Force on Catheter and Surgical Ablation of Atrial Fibrillation developed in partnership with the European Heart Rhythm Association (EHRA) and the European Cardiac Arrhythmia Society (ECAS); in collaboration with the American College of Cardiology (ACC), American Heart Association (AHA), and the Society of Thoracic Surgeons (STS). Endorsed and approved by the governing bodies of the American College of Cardiology, the American Heart Association, the European Cardiac Arrhythmia Society, the European Heart Rhythm Association, the Society of Thoracic Surgeons, and the Heart Rhythm Society. *Europace* 2007 Jun;9(6):335-79.

49. Verma A, Natale A. Should atrial fibrillation ablation be considered first-line therapy for some patients? Why atrial fibrillation ablation should be considered first-line therapy for some patients. *Circulation* 2005 Aug;112(8):1214-22.
50. Pérez-Castellano N, Pérez-Villacastín J. Ablación de la fibrilación auricular. En: Sociedad Española de Cardiología. Arritmias: manejo práctico. Acción Médica Grupo; 2007. p 269.
51. Parkash R, Tang, ASL, Sapp JL, Wells G. Approach to the Catheter Ablation Technique of Paroxysmal and Persistent Atrial Fibrillation: A Meta-Analysis of the Randomized Controlled Trials. *Cardiovasc Electrophysiol*. 2011;22:729-38.
52. Reynolds M, Walczak J , White S, Cohen D, Wilber D . Improvements in Symptoms and Quality of Life in Patients With Paroxysmal Atrial Fibrillation Treated With Radiofrequency Catheter Ablation Versus Antiarrhythmic Drugs. *Circ Cardiovasc Qual Outcomes*. 2010;3:615-623.
53. Lemery R. Catheter ablation of paroxysmal atrial fibrillation: long-term follow-up and the inevitability to fibrillate. *Europace*. 2011; 13: 301-3.
54. Nair GM, Nery PB, Diwakaramenon S, Healey JS, Connolly SJ, Morillo CA. A systematic review of randomized trials comparing radiofrequency ablation with antiarrhythmic medications in patients with atrial fibrillation. *J Cardiovasc Electrophysiol*. 2009;20:138-44.
55. Wann LS, Curtis AB, January CT, Ellenbogen KA, Lowe JE, Estes NA 3rd, et al. 2011 ACCF/AHA/HRS focused update on the management of patients with atrial fibrillation (Updating the 2006 Guideline): a report of the American College of Cardiology Foundation/American Heart Association Task Force on Practice Guidelines. *J Am Coll Cardiol*. 2011;57:223-42.
56. Calkins H, Reynolds MR, Spector P, Sondhi M, Xu Y, Martin A, et al. Treatment of atrial fibrillation with antiarrhythmic drugs or radiofrequency ablation: two systematic literature reviews and meta-analyses. *Circ Arrhythm Electrophysiol*. 2009;2:349-61.
57. Suttorp MJ, Kingma JH, Jessurun ER, Lie-A-Huen L, van Hemel, Lie KL. The value of class IC antiarrhythmic drugs for acute conversion of paroxysmal atrial fibrillation or flutter to sinus rhythm. *J Am Coll Cardiol* 1990;16:1722-7

58. Crijns HJ, Van Gelder IC, Kingma JH, Dunselman PH, Gosselink AT, Lie KI. Atrial flutter can be terminated by a class III antiarrhythmic drug but not by a class IC drug. *Eur Heart J* 1994;15:1403-8.
59. Farshi R, Kistner D, Sarma JS, Longmate JA, Singh BN. Ventricular rate control in chronic atrial fibrillation during daily activity and programmed exercise: a crossover open-label study of five drug regimens. *J Am Coll Cardiol* 1999;33:304–10.
60. Gallagher MM, Guo XH, Poloniecki JD, Guan Yap Y, Ward D, Camm AJ. Initial energy setting, outcome and efficiency in direct current cardioversion of atrial fibrillation and flutter. *J Am Coll Cardiol* 2001;38:1498-1504.
61. Tai CT, Chen SA, Chiang CE, Lee SH, Wen ZC, Huang JL, et al. Long-term outcome of radiofrequency catheter ablation for typical atrial flutter: risk prediction of recurrent arrhythmias. *J Cardiovasc Electrophysiol* 1998;9:1115-21.
62. Calkins H, Canby R, Weiss R, Taylor G, Wells P, Chinitz L, et al. Results of catheter ablation of typical atrial flutter. *Am J Cardiol* 2004;94:437-42.
63. Bottoni N, Donateo P, Quartieri F, Tomasi C, Oddone D, Lolli G, et al. Outcome after cavo-tricuspid isthmus ablation in patients with recurrent atrial fibrillation and drug-related typical atrial flutter. *Am J Cardiol* 2004;94:504-7.
64. Chugh A, Oral H, Lemola K, Hall B, Cheung P, Good E, et al. Prevalence, mechanisms, and clinical significance of macroreentrant atrial tachycardia during and following left atrial ablation for atrial fibrillation. *Heart Rhythm* 2005;2:464-71.
65. Abilgard CP. Tentamina electrica in animalibus instituta. *Societatis Medicae Havniensis Colectanea*. 1775;2:157.
66. Beck CS, Pritchard WH, Feil HS. Ventricular fibrillation of long duration abolished by electric shock. *JAMA* 1947; 135: 985.
67. Zoll PM, Linenthal AJ, Gibson W, et al. Termination of ventricular fibrillation in man by externally applied electric countershock. *N Engl J Med* 1956; 254:727.
68. Lown B, Amarasingham R, Neumann J. New method for terminating cardiac arrhythmias - use of synchronized capacitor discharge. *JAMA*. 1962;182:548–555.
69. Sucu M, Davutoglu V et Ozer O. Electrical cardioversion. *Ann Saudi Med*. 2009 May-Jun;29(3):201-206.
70. Gall N, Murgatroyd FD. Electrical cardioversion for AF—The State of the Art. *Pace*, 2007 April;30:554-567.



71. Kerber RE, Jensen SR, Grayzel J, et al. Elective cardioversion: influence of paddle-electrode location and size on success rate and energy requirements. *N Engl J Med* 1981; 305:658—62.
72. Kim SS, Knight BP. Electrical and Pharmacologic Cardioversion for atrial fibrillation. *Cardiol Clin* 2009;27:95-107.
73. Jasper SE, Lieber EA, Murray RD, Apperson-Hansen C, Black IW, Grimm RA, Pape LA, Klein AL; ACUTE Investigators. Impact of cardioversion strategy on functional capacity in patients with atrial fibrillation: the Assessment of Cardioversion Using Transesophageal Echocardiography (ACUTE) study. *Am Heart J*. 2005 ;149(2).309-15.
74. Asher CR, Klein AL. Transesophageal echocardiography to guide electrical cardioversion in atrial fibrillation. *Clev Clin J Med* 2002 sept;69 (9);713-718.
75. Harrison SJ, Mayet J. Cardioversion and the use of sedation. *Heart* 2004;90:1374-1376.
76. Mellin-Olsen J, Staender S, Whitaker DK, Smith AF. The Helsinki Declaration on Patient Safety in Anaesthesiology. *Eur J Anaesthesiol*. 2010 Jul ;27(7):592—7.
77. Mensour M, Pineau R, Sahai V, Michaud J. Emergency department procedural sedation and analgesia: a Canadian Community Effectiveness and Safety Study (ACCESS). *Can J Emerg Med* 2006; 8(2):94-9.
78. Wood J, Ferguson C. Procedural sedation for cardioversion. *Emerg Med J* 2006;23;932-934.
79. Valtonen M, Kanto J, Klossner J. Anaesthesia for Cardioversion: a Comparison of Propofol and Thiopentone. *Can J Anaesth* 1988;35:479-83.
80. Ford S, Maze M, Gaba DA. Comparison of etomidate and Thiopental Anesthesia for Cardioversion. *J Cardiothorac Vasc Anesth* 1991;5:563-5.
81. Canessa R, Lema G, Urzua J, et al. anesthesia for Elective Cardioversion:a Comparison of Four Anesthetic Agents. *J Cardiothorac Vasc Anesth* 1991;5:566-8.
82. Gale DW, Grissom TE, Mirenda JV. Titration of Intravenous Anesthetics for Cardioversion: a Comparison of Propofol, Methohexital, and Midazolam. *Crit Care Med* 1993;21:1509-13.
83. Herregods L, Bossuyt G, Baerdemaeker L, et al. Ambulatory Electrical External Cardioversion with Propofol or Etomidate. *J Clin Anesth* 2003;15:91-6.

84. Mitchell A, Chalil S, Boodhoo L, et al. Diazepam or Midazolam for External DC Cardioversion (The DORM Study). *Europace* 2003;5:391-5.
85. Coll-Vinent B, Sala X, Bragulat E, Espinosa G. Sedation for Cardioversion in the Emergency Department: Analysis of Effectiveness in Four Protocols. *Ann Emerg Med* 2003;42:767-72.
86. Swann A, Williams J et Fatovich MD. Recall After Procedural Sedation In The Emergency Department. *Emerg Med J* 2007;24:322-324.
87. Wilbur K, Zed PJ. Is Propofol An Optimal Agent For Procedural Sedation And Rapid Sequence Intubation In The Emergency Department?. *Canadian Journal of Emergency Medicine* 2001;3:302-310.
88. Miner JR, Danahy M, Moch A, Biros M. Randomized Clinical Trial of Etomidate versus Propofol for Procedural Sedation en the Emergency Department. *Annals of Emergency Medicine* 2007;49:15-22.
89. Green SM. Research Advances in Procedural Sedation and Analgesia. *Ann Emerg Med* 2007;49:31-36.
90. Siedy J, Knapik P, Wojciech S et al. Comparison of Propofol and Etomidate Anaesthesia for Elective Electrical Cardioversion. *Kardiologia Polska* 2010;68:1249-55.
91. Kaye P, Govier M. Procedural Sedation with Propofol for Emergency DC Cardioversion. *Emerg Med J* 2013;31:904-8.
92. Mitterschiffthaler G, Lechleitner P, Hauptlorenz S et al. Anesthesia for Cardioversion. A Comparison of Propofol and Etomidate. *Cah Anesthesiologie* 1990;38:159-63.
93. Kalogridaki M, Souvatzis X, Mavrikakis HE et al. Original Research Anesthesia for Cardioversion: a Prospective Randomised Comparison of Propofol and Etomidate Combined with Fentanyl. *Hell J Card* 2011;52:483-488.
94. Hullander RM, Leivers D, Wingler K. A Comparison of Propofol and Etomidate for Cardioversion. *Anesth Analg* 1993;77:690-4.
95. Miller RD. *Miller Anesthesia*. Sexta Edición.. Elsevier. Churchill Livingstone. ISBN: 84-8174-830-7.
96. SchÜttler J, Ihmsen H. Population Pharmacokinetics of Propofol. A Multicenter Study. *Anesthesiology* 2000;92:727-38.

97. Fechner J., Schwilden H., Schüttler J. Pharmacokinetics and Pharmacodynamics of GPI 15715 or Fospropofol (Aquavan Injection) – A Water-Soluble Propofol Prodrug. *Handbook of Experimental Pharmacology* 2008, pág 254-65.
98. Fechner J., Ihmnsen H., Hatterscheid D. et al. Comparative Pharmacokinetics and Pharmacodynamics of the New Propofol Prodrug GPI 15715 and Propofol Emulsion.. *Anesthesiology* 2004; 101:626-39.
99. White PF. Propofol. Its Role in Changing the Practice of Anesthesia. *Anesthesiology* 2008; 109:1132-6.
100. Frank RL. Procedural Sedation in adults. Up to date 2010. [www.uptodate.com](http://www.uptodate.com)
101. Frölich MA, Dennis DM, Shuster JA et al. Precision and Bias of Target Controlled Propofol Infusion for Sedation. *Br J Anaesth.* 2005 Apr;94(4):434-7.
102. Carrillo R, González JA, Serralde A. Propofol: la Otra Cara de la Moneda. *Revista de la Asociación Mexicana de Medicina Crítica y Terapia Intensiva.* 2001;15:214-8.
103. Vernooy K, Delhaas T, Cremer O. Electrocardiographic Changes Predicting Sudden Death In Propofol-Related Infusion Syndrome. *Heart Rhythm.* 2006;3:131-7.
104. D'Athis F. Etomidato. *Enciclopedia médico Quirúrgica* (Elsevier, París, Francia) *Anestesia y Reanimación.* 36-305-B-35. Pág 1-7.
105. Mistraletti G, Donatelli F, Carli F. Metabolic and Endocrine Effects of Sedative agents. *Current Opinion Critical Care* 2005;11:312-317.
106. Xie Z., Currie PM., Fox AP. Etomidate Elevates Intracellular Calcium Levels And Promotes Catecholamine Secretion In Bovine Chromaffin Cells. *J Physiol* 560.3 2004; 560:677-690.
107. Vincclair M, Broux C, Faure P et al. Duration Of Adrenal Inhibition Following A Single Dose Of Etomidate In Critically Ill Patients. *Intensive care medicine* 2008;34:714-9.
108. Tonner PH, Scholz. The sinking brain:How to measure consciousness in anesthesia. *Best Practice And Research Clinical Anesthesiology* 2006;20:1-9.
109. Sandin RH, Enlund G, Samuelsson P, Lennmarden C. Awareness during anaesthesia: a prospective case study. *Lancet* 2000; 355:707-11.
110. Sebel PS, Bowdle TA, Ghoneim MM, et al. The incidence of Awareness During Anesthesia: A Multicenter United States Study. *Anesth Analg* 2004;99:833-9.

111. Pollard RJ, Coyle JP, Gilbert RL et al. Intraoperative awareness in a Regional Medical System. *Anesthesiology* 2007;106:269-74.
112. Ghoneim NM, Block RI, Haffarnan M, et al. Awareness during anesthesia: risk factors, causes and sequelae: a review of reported cases in the literature. *Anesth Analg* 2009;108:527.
113. American Society of Anesthesiologists Task Force on Intraoperative Awareness. Practice advisory for intraoperative awareness and brain function monitoring: a report by the american society of anesthesiologists task force on intraoperative awareness. *Anesthesiology* 2006;104:847.
114. Avidan MS, Zhang L, Burnside BA, et al. Anesthesia Awareness and the Bispectral Index. *N Engl J Med* 2008;358:1097-108.
115. Kotsovolis G, Komninos G. Awareness during anesthesia: how sure can be that the patient is sleeping indeed?. *Hippokratia* 2009;13:83-89.
116. Moerman N, Bonke B, Oosting J. Awareness and recall during general anesthesia. Facts and Feelings. *Anesthesiology* 1993;79:454-64.
117. Punjasawadwong Y, Phongchiewboon A, Bunchungmongkol N. Bispectral index for improving anaesthetic delivery and postoperative recovery. *Cochrane Database Syst Rev* 2007 Oct 17;4:CD003843.
118. Brown E, Lydic R and Schiff D. General anesthesia, Sleep and Coma. *N Engl J med* 2010;363:2638-50.
119. Nieuwenhuijs D. "Processed EEG in natural sleep". *Best Practice and Research Clinical Anesthesiology* 2006;20:49-56.
120. Rechtschaffen A, Kales A, editors. Los Angeles: Brain Information Service/Brain Research Institute, University of California; 1968. A manual of standardized terminology, techniques and scoring system of sleep stages in human subjects.
121. Caton R. The electrical currents of the brain. *British Medical Journal* 1875;2:278.
122. Berger H Das Elektrenkephalogramm des Menschen. *Nova Acta Leopoldina (Halle)* 1938:6–176.
123. Gibbs FA, Gibbs EL, Lennox WG. Effect on the electroencephalogram of certain drugs which influence nervous activity. *Arch Inter Med* 1937;60:154-66.

124. Johansen JW, Sebel PS. "Development and Clinical application of Electroencephalographic Bispectrum Monitoring". *Anesthesiology* 2000;93:1336-44.
125. Glass PSA, Bloom M, Kears L, et al. Bispectral Analysis Measures sedation and memory effects of propofol, midazolam, isoflurane, and alfentanil in healthy volunteers. *Anesthesiology* 1997;86:836-47.
126. Monk TG, Saini V, Weldon C, et al. Anesthetic Management and One-Year Mortality After Noncardiac Surgery. *Anesth Analg* 2005;100:4-10.
127. Cohen NH. Anesthetic Depth is not (yet) a predictor of mortality! *Anesth Analg* 2005;100:1-3.
128. Lindholm M, Träff S, Granath et al. Mortality within 2 years after surgery in relation to low intraoperative bispectral index values and preexisting malignant disease. *Anesth Analg* 2009, 108;2:508-512.
129. Myles PS, Leslie K, McNeil J, et al. "Bispectral index monitoring to prevent awareness during anesthesia: the B-aware randomised controlled trial". *Lancet* 2004;363:1757.
130. Leslie K, Myles P, Forbes A, et al. The effect of Bispectral index monitoring on long-term Survival in the B-Aware Trial. *Anesth Analg* 2010;110:816-822.
131. Johansen JW. Update on Bispectral Index Monitoring. *Best Practice And Research Clinical Anesthesiology* 2006;20:81-99.
132. Dahaba AA. Different Conditions That Could Result in The Bispectral Index Indicating an Incorrect Hypnotic State. *Anesth analg* 2005;101:765-73.
133. Duarte LT, Saraiva RA. When the bispectral index (BIS) can give false results. *Rev Bras Anesthesiol* 2009;59:99-109.
134. Sebel PS, Lang E, Rampil IJ et al. A Multicenter Study of Bispectral Electroencephalogram analysis for Monitoring Anesthetic Effect. *Anesth Analg* 1997;84:891-99.
135. Ekman A, Lindholm ML, Lennmarken C, et al. Reduction in the incidence of awareness using BIS monitoring. *Acta Anaesthesiol Scand* 2004;48:20-6.
136. Myles PS, Leslie K, McNeil J, et al. Bispectral Index Monitoring To Prevent Awareness During Anesthesia: The B-Aware Randomised Controlled Trial. *Lancet* 2004;363:1757-63.

137. Whitlock EL, Villafranca AJ, Lin N et al. Relationship between bispectral index values and volatile anesthetic concentrations during the maintenance phase of anesthesia in the B-Unaware trial. *Anesthesiology* 2011;115:1209-18.
138. Avidan M, Mashour G. "Awareness with recall following general anesthesia". *Up To Date* 2014;1-16.
139. Mashour G, Shanks A, Tremper KK et al. Prevention of intraoperative awareness with explicit recall in an unselected surgical population: a randomized comparative effectiveness trial. *Anesthesiology* 2012;117:717-25.
140. Punjasawadwong Y, Phongchiewboon A, Bunchungmongkol N. Bispectral index for improving anaesthetic delivery and postoperative recovery. *Cochrane Database Syst Rev* 2014 Jun 17;6:CD003843.
141. NICE diagnostics guidance 6. Depth of anaesthesia monitors – Bispectral index (BIS), E-Entropy and Narcotrend-Compact M. November 2012.
142. Brice D, Hetherington R. A simple study of awareness and dreaming during anaesthesia. *British Journal of Anaesthesia* 1970;42:535-42.
143. Liu J, Singh H, White P. Electroencephalographic bispectral index correlates with intraoperative recall and depth of propofol-induced sedation. *Anesth Analg* 1997;84:185-9
144. Miner JR, Biros MH, Heegaard W, Plummer D. Bispectral electroencephalographic analysis of patients undergoing procedural sedation in the Emergency Department. *Acad Emerg Med* 2003;10:638-43.
145. Dahaba AA, Lischinig U, Kronthaler R et al. Bispectral-index-guided versus clinically guided remifentanyl/propofol analgesia/sedation for interventional radiological procedures: an observer-blinded randomized study. *Anesth Analg* 2006;103;2:378-84.
146. Gamble C, Gamble J, Seal R, et al. Bispectral analysis during procedural sedation in the pediatric emergency department. *Ped Emerg Care* 2012;28:1003-8.
147. Overly FL, Wright RO, Connor FA et al. Bispectral analysis during pediatric procedural sedation. *Ped Emerg Care* 2005;21:6-11.
148. Weaver C, Hauter W, Duncan C et al. An assessment of the association of bispectral index with 2 clinical sedation scales for monitoring depth of procedural sedation. *Am J Emerg Med* 2007;25:918-24.

149. Fruchter O, Tirosh M, Cami U et al. Prospective randomized trial of bispectral index monitoring of sedation depth during flexible bronchoscopy. *Respiration* 2014;87:388-93.
150. Nasraway SA Jr, Wu EC, Kelleher RM, Yasuda CM, Donnelly AM. How reliable is the Bispectral Index in critically ill patients? A prospective, comparative, single-blinded observer study. *Crit Care Med* 2002;30:1483-7.
151. Bower AL, Ripepi A, Dilger J, Boparai N, Brody FJ, Ponsky JL. Bispectral index monitoring of sedation during endoscopy. *Gastrointestinal Endoscopy* 2000; 52: 192-6.
152. Age-dependent relationship between bispectral index and sedation level. Yamashita K., Terao Y., Inadomi C. et al. *Journal of Clinical Anesthesia* 2008;20;492-495.
153. Anfinson O. Non pharmacological treatment for atrial fibrillation. *Indian Pacing and Electrophysiology Journal*. 2002; 2:4-14.
154. Lewis SR, Nicholson A, Reed SS, Kenth JJ, Alderson P, Smith AF. Anaesthetic and sedative agents used for electrical cardioversion. *Cochrane Database of Systematic Reviews* 2015; 3: CD010824.
155. Akcaboy ZN, Akcaboy E, Altinoren B, Karabulut E, Gogus N. Adding remifentanyl to propofol and etomidate in cardioversion anesthesia. *Saudi Medical Journal* 2007; 28:1550-54.
156. NHLBI Obesity Education Initiative Expert Panel on the Identification, Evaluation, and Treatment of Obesity in Adults (US): Clinical Guidelines on the Identification, Evaluation, and Treatment of Overweight and Obesity in Adults. The Evidence Report. Bethesda, National Heart, Lung, and Blood Institute, 1998.
157. POISE Study Group, Devereaux PJ, Yang H, Yusuf S, Guyatt G, Leslie K, Villar JC, et al. Effects of extended-release metoprolol succinate in patients undergoing non-cardiac surgery (POISE trial): a randomised controlled trial. *Lancet* 2008; 371:1839-47.
158. Kristensen SD, Knuuti J, Saraste A, Anker S, Botker HE, Gorenek B, et al. Guía de práctica clínica de la ESC/ESA 2014 sobre cirugía no cardíaca: evaluación y manejo cardiovascular. *Rev Esp Cardiol* 2014;67:1052.e1-e43.

# Anexos

---





**ALEATORIZACIÓN PACIENTES  
PROPOFOL / ETOMIDATO  
0 = PROPOFOL  
1 = ETOMIDATO**

Paciente	Randomización	Paciente	Randomización	Paciente	Randomización
1	1	41	0	81	1
2	0	42	0	82	0
3	0	43	1	83	1
4	0	44	1	84	0
5	1	45	1	85	1
6	1	46	1	86	0
7	1	47	0	87	1
8	0	48	0	88	1
9	1	49	0	89	0
10	0	50	0	90	1
11	1	51	1	91	0
12	1	52	1	92	1
13	0	53	1	93	1
14	1	54	0	94	1
15	0	55	1	95	0
16	1	56	1	96	1
17	0	57	1	97	1
18	1	58	0	98	0
19	1	59	0	99	0
20	0	60	1	100	1
21	0	61	0	101	0
22	0	62	1	102	0
23	0	63	0	103	0
24	0	64	1	104	0
25	1	65	1	105	0
26	1	66	0	106	0
27	0	67	1	107	0
28	0	68	1	108	0
29	0	69	1	109	0
30	0	70	1	110	1
31	0	71	1	111	1
32	1	72	1	112	1
33	0	73	0	113	0
34	0	74	0	114	1
35	1	75	0	115	0
36	1	76	0	116	0
37	0	77	1	117	1
38	0	78	1	118	0
39	0	79	1	119	1
40	1	80	0	120	1

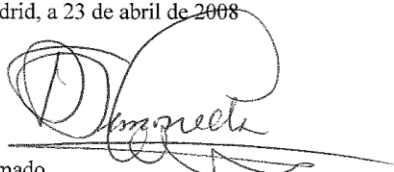


**MODELO DE CERTIFICACIÓN DE IDONEIDAD DE LAS  
INSTALACIONES Y DEL EQUIPO INVESTIGADOR**

Que Amaya Calbet Mañueco desea realizar el ensayo clínico titulado "*Ensayo Clínico aleatorizado de sedación con propofol-fentanilo versus etomidato-fentanilo para cardioversión eléctrica*" Código de protocolo **MAJ2008** y con Código N° Eudra CT **2008-001844-38**.

Tras la evaluación realizada en el Hospital Clínico San Carlos, D. Francisco López-Timoneda, Catedrático y Jefe de Servicio de Anestesiología, Reanimación y Clínica del Dolor, Hospital Clínico San Carlos, Facultad de Medicina de la Universidad Complutense de Madrid, certifica que el centro y su equipo de investigación, actuando como investigador principal la Dra. Amaya Calbet Mañueco, reúnen las condiciones idóneas para la realización de este ensayo clínico, de acuerdo a lo especificado en el protocolo y la legislación vigente.

Madrid, a 23 de abril de 2008



Firmado,  
Prof. López-Timoneda  
Catedrático y Jefe de Servicio de Anestesiología, Reanimación y terapéutica del Dolor del Hospital Clínico San Carlos, Universidad Complutense de Madrid.





Hospital Clínico San Carlos

**CONFORMIDAD DE LA DIRECCIÓN DEL CENTRO**

**D. José SOTO BONEL**, Director Gerente del Hospital Clínico San Carlos de Madrid, y vista la autorización del Comité Ético de Investigación Clínica,

**CERTIFICA**

Que conoce la propuesta del promotor referida al estudio:

**Título:** *"Ensayo clínico aleatorizado de sedación con propofol-fentanilo versus etomidato-fentanilo para cardioversión eléctrica electiva."*

**Código Promotor:** MAJ2008  
**Nº EUDRACT:** 2008-001844-38  
**Código Interno:** 08/181

código 032659

Que será realizado por la **Dra. Amaya Calbet Mañueco** como Investigador Principal.

Que está de acuerdo con la memoria económica acordada entre el Centro y el promotor, en la que se especifican todos los aspectos económicos de este estudio.

Que acepta la realización de dicho estudio en este Centro.

Lo que firma en Madrid, a 28 de mayo de 2008



Fdo. José Soto Bonel

Atención Especializada. Área 7  
Prof. Martín Lagos, s/n  
Tels.: 91 330 30 00 - 91 330 30 01  
28040 MADRID



**Informe Dictamen Protocolo Favorable**

C.P. MAJ2008 - N.E. 2008-001844-38 - C.I. 08/181

28 de mayo de 2008

**CEIC Area 7 - Hospital Clínico San Carlos**

Dra. Mar García Arenillas  
Secretaria del CEIC Area 7 - Hospital Clínico San Carlos

**CERTIFICA**

1º. Que ha evaluado la propuesta del promotor referida al estudio:

**Título:** *"Ensayo clínico aleatorizado de sedación con propofol-fentanilo versus etomidato-fentanilo para cardioversión eléctrica electiva."*

**Código Promotor:** MAJ2008

**Nº EUDRACT:** 2008-001844-38

**Código Interno:** 08/181

**Promotor/ Investigación Principal:** Dra. Amaya Calbet Mañueco

**Versión Protocolo:** v. 1 de 23 de abril de 2008

2º. Considera que:

- El ensayo se plantea siguiendo los requisitos del Real Decreto 223/2004, de 6 de febrero y las normas que lo desarrollan, y su realización es pertinente.
- Se cumplen los requisitos necesarios de idoneidad del protocolo en relación con los objetivos del estudio y están justificados los riesgos y molestias previsibles para el sujeto.
- Son adecuados tanto el procedimiento para obtener el consentimiento informado como la compensación prevista para los sujetos por daños que pudieran derivarse de su participación en el ensayo.
- El alcance de las compensaciones económicas previstas no interfiere con el respeto a los postulados éticos.
- La capacidad del investigador y sus colaboradores, y las instalaciones y medios disponibles, tal y como ha sido informado, son apropiados para llevar a cabo el estudio.



**Informe Dictamen Protocolo Favorable**

C.P. MAJ2008 - N.E. 2008-001844-38 - C.I. 08/181

28 de mayo de 2008

**CEIC Area 7 - Hospital Clínico San Carlos**

3º. Por lo que este CEIC emite un **DICTAMEN FAVORABLE**.

4º. Este CEIC acepta que dicho ensayo sea realizado en los siguientes CEIC/Centros por los Investigadores:

CEIC Area 7 - Hospital Clínico San Carlos

Dra. Amaya Calbet Mañueco  
(Hospital Clínico San Carlos)

Lo que firmo en Madrid, a 28 de mayo de 2008

Fdo:



Dra. Mar García Arenillas  
Secretaria del CEIC Area 7 - Hospital Clínico San Carlos



**Anexo 1B**  
**Documento de conocimiento y conformidad de la Dirección del centro**

23 Abril 2008

D. Joaquín Poch Broto, en calidad de Director Médico del Hospital Clínico de de Madrid y en referencia al ensayo clínico abajo indicado:

Título: *"Ensayo Clínico Aleatorizado de sedación con propofol-fentanilo versus etomidato-fentanilo para cardioversión eléctrica electiva"*

Promotor: D<sup>a</sup> Amaya Calbet Mañueco

Investigador Principal: D<sup>a</sup> Amaya Calbet Mañueco

Código del estudio MAJ2008, N<sup>o</sup> eudraCT 2008-001844-38

DECLARO que tengo conocimiento de que el medicamento propofol, fentanilo, lidocaína y etomidato serán aportados por el Servicio de Farmacia del Hospital para los pacientes incluidos en dicho estudio, según los Procedimientos Normalizados de Trabajo existentes en dicho Servicio, y asumimos las responsabilidades que de ello se pueda derivar.



Fdo.:  
D. Joaquín Poch Broto



## MODELO DE CONSENTIMIENTO INFORMADO DEL PACIENTE

### HOJA DE INFORMACIÓN AL PACIENTE

#### **Etomidato o propofol para cardioversión eléctrica electiva en el tratamiento de la FA/FLA. Índice biespectral**

Tiene usted una arritmia auricular para la cual el mejor tratamiento en este momento consiste en aplicar una descarga eléctrica (cardioversión). Éste es un procedimiento corto pero altamente doloroso por lo que es imprescindible una adecuada sedación.

Para ello se utilizan en la práctica clínica diaria fármacos hipnóticos, de los cuales el propofol, de amplio uso, constituye un tratamiento válido para una correcta sedación.

El análisis del índice biespectral consiste en la colocación de una pegatina sobre la frente, no habiéndose descrito ningún efecto adverso o secundario a día de hoy.

**Solicitamos su consentimiento para recoger en una base de datos los datos necesarios para alcanzar los objetivos del estudio.**

Si usted no participa recibirá igualmente el fármaco pero sus datos no se incluirán en el registro.

En cualquier caso siempre se manejará toda la información de forma confidencial, en aplicación de la legislación vigente en España y ajustándonos a lo dispuesto en la Ley Orgánica 15/1999 de 13 de diciembre de Protección de Datos de Carácter Personal.

El estudio consiste en la administración del fármaco de la misma forma y con la misma dosis que se utiliza habitualmente, estando monitorizado y vigilado por un anestesiólogo en todo momento. Se recogerán una serie de datos sin interferir en el proceso habitual de sedación. Una vez terminado el procedimiento le pasaremos una encuesta de satisfacción y le llamaremos al teléfono que nos proporcione.

Su participación es voluntaria, si desea abandonar puede hacerlo en cualquier momento, en este caso sus datos no serían incluidos en el registro.

Usted no obtendrá ningún beneficio por participar, sólo ayuda a que conozcamos mejor cual es el tratamiento idóneo para este problema, beneficiando a otras personas que lo tengan en el futuro.

Los investigadores responsables de la realización del estudio no recibirán ninguna compensación económica por su participación que se realiza sólo por interés científico.

Investigador responsable:.....  
Teléfono de contacto:.....

## 1. Modelo de consentimiento por escrito.

Título del estudio:

**Etomidato o propofol para cardioversión eléctrica electiva en el  
tratamiento de la FA/FLA. Índice biespectral**

Yo,

.....  
(nombre y apellidos)

He leído la hoja de información que se me ha entregado.

He recibido suficiente información sobre el estudio.

He hablado con

.....  
(nombre del investigador)

Comprendo que mi participación es voluntaria.

Comprendo que puedo retirarme del estudio:

- 1º Cuando quiera.
- 2º Sin tener que dar explicaciones.
- 3º Sin que esto repercuta en mis cuidados médicos.

Presto libremente mi conformidad para participar en el estudio.

Fecha

Nombre y apellidos

Firma del participante

Fecha

Nombre y apellidos

Firma del investigador

## 2. Modelo de consentimiento oral ante testigos.

Título del estudio:

**Etomidato o propofol para cardioversión eléctrica electiva en el tratamiento de la FA/FLA. Índice biespectral**

Yo,

.....  
(nombre y apellidos)

declaro bajo mi responsabilidad que:

.....  
(nombre del participante en el ensayo)

Ha recibido la hoja de información sobre el estudio.

Ha podido hacer preguntas sobre el estudio.

Ha recibido suficiente información sobre el estudio.

Ha sido informado sobre el estudio.

Ha sido informado por:

.....  
(nombre del investigador)

Comprende que su participación es voluntaria.

Comprende que puede retirarse del estudio:

- 1º Cuando quiera
- 2º Sin tener que dar explicaciones.
- 3º Sin que esto repercuta en sus cuidados médicos.

Y ha expresado libremente su conformidad para participar en el estudio.

Fecha	Nombre y apellidos	Firma del investigador
-------	--------------------	------------------------

Fecha	Nombre y apellidos	Firma del testigo
-------	--------------------	-------------------

### 3. Modelo de consentimiento del representante.

Título del estudio:

**Etomidato o propofol para cardioversión eléctrica electiva en el tratamiento de la FA/FLA. Índice biespectral**

Yo,

.....  
(nombre y apellidos)

en calidad de

.....  
(relación con el participante)

de

.....  
(nombre del participante)

He leído la hoja de información que se me ha entregado.

He podido hacer preguntas sobre el estudio.

He recibido respuestas satisfactorias a mis preguntas.

He recibido suficiente información sobre el estudio.

He hablado con:

.....  
(nombre del investigador)

Comprendo que la participación es voluntaria.

Comprendo que puede retirarse del estudio.

1º Cuando quiera

2º Sin tener que dar explicaciones.

3º Sin que esto repercuta en sus cuidados médicos.

En mi presencia se ha dado

a.....  
(nombre del participante)

toda la información pertinente adaptada a su nivel de entendimiento y está de acuerdo en participar.

Y presto mi conformidad con que

.....  
(nombre del participante)

participe en este estudio.

Fecha

Nombre y apellidos

Firma del investigador

Fecha

Nombre y apellidos

Firma del representante

## MODELO DE HOJA DE RECOGIDA DE DATOS

*Estudio prospectivo del uso de propofol y BIS en cardioversión eléctrica electiva*

### DATOS FILIACIÓN

Código de paciente:                      Iniciales paciente:                      NHC:  
 Edad:    Sexo: ☐ V ☐ M  
 Peso:    Talla:    IMC:  
 Mallampati: \_\_\_\_                      Distancia TM: \_\_\_\_                      Fecha cardioversión:

### CRITERIOS DE INCLUSIÓN:

1. Paciente mayor de 18 años                      ☐ Si ☐ No

2. Tipo de arritmia: ☐ FA ☐ Flutter auricular ☐ No

Si alguna respuesta de 1 a 2 es NO, el paciente está EXCLUIDO DEL ESTUDIO

### CRITERIOS DE EXCLUSIÓN:

1. Alergia a propofol o a etomidato: ☐ Si ☐ No 2.

Si alguna respuesta es SI, el paciente está EXCLUIDO DEL ESTUDIO

### ANTECEDENTES PERSONALES

HTA: ☐ Si ☐ No      Dislipemia ☐ Si ☐ No

Cardiopatía estructural: ☐ Si ☐ No

☐ Isquémica ☐ Dilatada ☐ Valvular \_\_\_\_ ☐ Otra: \_\_\_\_

Fracción de eyección VI %: \_\_\_\_ Tm AI: \_\_\_\_

Clase funcional NYHA: ☐ I ☐ II ☐ III ☐ IV

Fumador: ☐ Si ☐ No ☐ Ex EPOC: ☐ Si BC\_\_ Enfisema\_\_ ☐ No

Asma: ☐ Si ☐ No      SAOS: ☐ Si ☐ No Otros \_\_\_\_

Diabetes: ☐ Si ☐ No IRC ☐ Si cr \_\_\_\_ ☐ No

Otras: \_\_\_\_

Tto base: ☐ B-B \_\_\_\_ ☐ IECA / ARA II \_\_\_\_

☐ Diurético \_\_\_\_ ☐ Flecainamida ☐ Propafenona ☐ Ca ant

☐ Amiodarona ☐ Procainamida ☐ Sintrom ☐ \_\_\_\_

☐ \_\_\_\_ ☐ \_\_\_\_ ☐ \_\_\_\_





## FICHA TÉCNICA

### NOMBRE DEL MEDICAMENTO

HYPNOMIDATE 2 mg/ml solución inyectable

### COMPOSICIÓN CUALITATIVA Y CUANTITATIVA

Cada mililitro contiene 2 mg de etomidato (DCI).

Cada ampolla (10 ml de solución) contiene 20 mg de etomidato.

Para excipientes, ver sección 6.1.

### FORMA FARMACÉUTICA

Solución inyectable.

Solución transparente e incolora, libre de partículas extrañas visibles.

### DATOS CLÍNICOS

#### 4.1. Indicaciones terapéuticas

HYPNOMIDATE está indicado para la inducción de anestesia general.

#### 4.2. Posología y forma de administración

Se debe ajustar la dosis dependiendo de la respuesta individual de cada paciente y del efecto clínico.

La dosis hipnótica efectiva de HYPNOMIDATE es de 0.3 mg/kg de peso corporal, suficiente para obtener una duración del sueño de 4-5 minutos.

HYPNOMIDATE debe inyectarse lentamente por vía intravenosa.

La hipnosis se puede prolongar mediante inyecciones adicionales de HYNOMIDATE.

No se debe sobrepasar la cantidad total de 3 ampollas (30 ml).

Debido a que HYPNOMIDATE no tiene efecto analgésico, es recomendable administrar intravenosamente 1-2 ml de fentanilo, 1-2 minutos antes de la inyección de HYPNOMIDATE.

**Niños:** En niños menores de 15 años, si no se alcanza una profundidad de sueño suficiente con la dosis habitual en adultos, puede incrementarse la dosis un 30% máximo, es decir, hasta 0.4 mg/kg de peso corporal, valorando cuidadosamente el posible riesgo frente al beneficio esperado. Debe evitarse el tratamiento con HYPNOMIDATE en recién nacidos y niños de hasta seis meses de edad.

**Ancianos:** Se debe administrar una dosis única de 0.15-0.2 mg/kg de peso corporal y posteriormente ajustarse dependiendo de los efectos.

Se debe reducir la dosis de HYPNOMIDATE en pacientes con cirrosis hepática o en aquellos que hayan recibido previamente agentes neurolépticos, opioides o sedantes.



### 4.3 Contraindicaciones

HYPNOMIDATE está contraindicado en pacientes con hipersensibilidad conocida al etomidato o a alguno de los componentes de la formulación.

### 4.4 Advertencias y precauciones especiales de empleo

HYPNOMIDATE debe ser administrado únicamente por vía intravenosa. Debe evitarse la inyección intraarterial ya que puede provocar necrosis tisular. La inyección paravenosa causa dolor local severo.

Cuando se utilice HYPNOMIDATE debe estar disponible un equipo de reanimación cardiopulmonar para controlar la apnea.

Durante la inducción, pero especialmente durante el mantenimiento de la anestesia, se han descrito casos de niveles reducidos de cortisol sérico, insensibles a la administración de ACTH. Por lo tanto, etomidato no debe ser utilizado para el mantenimiento. Cuando se utiliza etomidato para inducción, el incremento postoperatorio de los niveles séricos de cortisol observados tras la inducción con tiopentona, se retrasa aproximadamente durante 3-6 horas.

En casos de disfunción adrenocortical y durante procedimientos quirúrgicos muy prolongados, puede requerirse un suplemento profiláctico de cortisol, por ejemplo, 50–100 mg de hidrocortisona.

La anestesia con etomidato se puede realizar sin riesgo adicional en pacientes con epilepsia, glaucoma o historial conocido de hipertermia maligna.

En experimentos con animales, etomidato ha demostrado poseer potencial porfirigénico. Por lo tanto, no debe administrarse en pacientes con alteraciones hereditarias de la biosíntesis de hemo, a menos que no exista una alternativa más segura.

En pacientes no premedicados puede aparecer mioclonía (movimientos musculares incontrolados). Puede prevenirse premedicando al paciente con analgésicos narcóticos o benzodiazepinas (diazepam).

Ya que etomidato no tiene acción analgésica se deben utilizar antes o durante la intervención quirúrgica analgésicos apropiados como fentanilo (ver sección 4.2 Posología y forma de administración).

En pacientes debilitados, en los que la hipotensión producida por etomidato podría ser peligrosa se deben tomar las siguientes medidas: (ver sección 4.8 Reacciones adversas)

- Antes de la inducción, se debe abrir una vía de infusión para un posible reemplazamiento del volumen sanguíneo circulatorio.
- Se deben evitar lo más posible otros agentes inductores.
- La inducción debe hacerse con el paciente en posición supina.
- El fármaco debe inyectarse lentamente (por ejemplo: 10 ml en 1 minuto)

### 4.5 Interacciones con otros medicamentos y otras formas de interacción

Los fármacos neurolépticos, opioides, sedantes y el alcohol potencian el efecto hipnótico del etomidato.



#### **4.6. Embarazo y lactancia**

No se ha establecido la seguridad del uso de HYPNOMIDATE durante el embarazo. La información disponible de experimentos en animales es insuficiente para evaluar posibles riesgos.

El etomidato atraviesa la placenta cuando se usa para anestesia obstétrica. La puntuación Apgar de neonatos cuyas madres habían recibido etomidato fue comparable a la de los recién nacidos tras el uso de otros agentes hipnóticos. No se conocen la magnitud y efectos clínicos de la inhibición de la síntesis de esteroides en la corteza adrenal infantil.

Por lo tanto, HYPNOMIDATE debe administrarse a mujeres embarazadas únicamente en casos excepcionales y cuando no exista otra alternativa.

El etomidato se excreta con la leche materna. Si debe administrarse HYPNOMIDATE durante la lactancia, debe interrumpirse la lactancia y no debe reiniciarse hasta 24 horas después de la administración. La leche materna excretada durante este periodo debe ser desechada.

#### **4.7 Efectos sobre la capacidad para conducir y utilizar maquinaria**

Tras intervenciones quirúrgicas cortas (hasta 15 minutos) el paciente recupera su capacidad de alerta normal a los 30 ó 60 minutos después de despertar. Sin embargo, se recomienda no conducir ni utilizar maquinaria hasta 24 horas tras la administración de HYPNOMIDATE.

#### **4.8 Reacciones adversas**

Después de la administración de etomidato el paciente puede experimentar náuseas y/o vómitos (causados principalmente por el uso concomitante de opioides), o tos, hipo, y/o tiritonas.

Pueden presentarse depresión respiratoria y apnea, especialmente después de la administración de altas dosis de etomidato combinadas con fármacos depresores centrales. Esto hace necesaria la disponibilidad de un equipo de reanimación cardio-pulmonar.

Raramente se han comunicado reacciones alérgicas, incluyendo casos muy raros de broncoespasmo y reacciones anafilácticas. Algunas comunicaciones espontáneas post-comercialización incluyeron casos de laringoespasmo, arritmias cardíacas y convulsiones.

Pueden producirse movimientos espontáneos en uno o más grupos de músculos (mioclonía), particularmente cuando no se ha administrado premedicación. Estos movimientos se han atribuido a una desinhibición subcortical. Se pueden prevenir en gran medida premedicando al paciente con analgésicos narcóticos o benzodiazepinas (diazepam), 1 ó 2 minutos antes de la inducción con HYPNOMIDATE.

Algunas veces, durante la inyección de HYPNOMIDATE, se produce dolor venoso, especialmente cuando se inyecta en una vena pequeña. Para minimizar el dolor local se debe inyectar en venas grandes. Esto también se puede prevenir en gran parte inyectando una dosis pequeña de fentanilo.

El etomidato inhibe la biosíntesis adrenocortical de esteroides. Las dosis de inducción de etomidato se han asociado con niveles bajos de cortisol en plasma que no responden a la inyección de ACTH. Estos no han sido asociados con cambios en los signos vitales o evidencia de un aumento de morbilidad.



La inducción con HYPNOMIDATE puede estar acompañada de una disminución ligera y transitoria de la presión sanguínea debida a la reducción de la resistencia vascular periférica.

## 4.9 Sobredosificación

### Síntomas

Una sobredosis de etomidato, administrada en bolus, aumenta la profundidad del sueño y puede causar una depresión respiratoria e incluso una parada respiratoria, en cuyo caso es obligatorio practicar ventilación asistida. En estos casos también se ha observado hipotensión. Una sobredosis puede deprimir la secreción adrenocortical que podría estar asociada con desorientación y retraso en el despertar.

### Tratamiento

Además de las medidas de soporte adecuadas (por ejemplo ventilación asistida), puede ser necesaria la administración de 50-100 mg de hidrocortisona (no ACTH)

## 5 PROPIEDADES FARMACOLÓGICAS

### 5.1. Propiedades farmacodinámicas

Grupo Farmacoterapéutico: N01A2: Otros anestésicos generales

Etomidato es un hipnótico de acción corta para uso intravenoso en anestesia. En adultos una dosis de 0.2-0.3 mg/kg de peso corporal (aproximadamente 1 ampolla de 10 ml de HYPNOMIDATE) induce la hipnosis en 10 segundos y dura aproximadamente 5 minutos (o generalmente más en pacientes premedicados con sedantes).

A niveles cerebrales adecuados para la hipnosis, etomidato tiene propiedades anticonvulsivantes y protege los tejidos cerebrales del daño celular inducido por hipoxia. No tiene, sin embargo efecto analgésico, lo cual impide su uso como mono-anestésico. Etomidato se hidroliza rápidamente, predominantemente en el hígado. Por tanto la recuperación es rápida y en muy raras ocasiones va acompañada de somnolencia y mareos. Etomidato tiene un efecto mínimo sobre las funciones cardíaca y circulatoria. No libera histamina ni altera la función hepática.

### 5.2. Propiedades farmacocinéticas

Después de la administración intravenosa, etomidato es distribuido rápidamente desde el plasma al cerebro y otros tejidos. En el cerebro la concentración pico se alcanza probablemente en 1 minuto; el sueño se alcanza a los 10 segundos. Etomidato también es rápidamente eliminado del cerebro, lo que explica la rápida recuperación sin efectos centrales persistentes. Etomidato se metaboliza predominantemente en el hígado. Después de 24 horas, el 78% de la dosis administrada de etomidato ha sido eliminada en orina y el 13% en heces. Un total del 60% del metabolito inactivo es excretado por la orina. Solo un 2% de etomidato es excretado inalterado por la orina. La unión a proteínas plasmáticas es del 76,5 %.

Los niveles plasmáticos de etomidato a lo largo del tiempo se ajustan a un modelo tri-compartmental.

La corta duración de la acción hipnótica se justifica por la rápida redistribución del fármaco desde el cerebro, la cual ocurre con una vida media de aproximadamente 3 minutos. La vida media terminal de aproximadamente 3-5 horas lo cual refleja la lenta distribución de etomidato desde el



compartimento periférico profundo. El volumen de distribución es de aproximadamente 4.5 l/kg. La concentración plasmática mínima inductora de efecto hipnótico es de aproximadamente 0.3 µg/ml.

### **5.3. Datos preclínicos sobre seguridad**

Ninguna particularidad.

## **6. DATOS FARMACÉUTICOS**

### **6.1. Relación de excipientes**

Propilenglicol y agua para inyección.

### **6.2. Incompatibilidades**

La solución inyectable no debe ser mezclada con otros productos.

### **6.3. Periodo de validez**

3 años

### **6.4. Precauciones especiales de conservación**

Almacenar entre 15 y 25°C.

### **6.5. Naturaleza y contenido del recipiente**

HYPNOMIDATE (2mg/ml) se presenta en ampollas de vidrio incoloras de 10 ml (Tipo I), provistas de un anillo de apertura.  
Cada envase contiene 5 ampollas.

### **6.6. Instrucciones de uso/manipulación**

No aplicable.

## **7. TITULAR DE LA AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN**

Janssen-Cilag S.A.  
Pº de Las Doce Estrellas, 5-7  
28042 Madrid

## **8. NUMERO DE LA AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN**

## **9. FECHA DE LA PRIMERA AUTORIZACIÓN/RENOVACIÓN DE LA AUTORIZACIÓN**

## **10. FECHA DE LA REVISIÓN DEL TEXTO**

Septiembre de 2001.



## FICHA TÉCNICA

### PROPOFOL ABBOTT E.F.G.

#### 1. NOMBRE DEL MEDICAMENTO

PROPOFOL ABBOTT 1% emulsión para inyección o infusión.

#### 2. COMPOSICIÓN CUALITATIVA Y CUANTITATIVA

Cada ml de emulsión contiene 10 mg de Propofol.

Ver composición completa en sección 6.1.

#### 3. FORMA FARMACÉUTICA

Emulsión para inyección o infusión.

Emulsión para inyección o infusión de blanca a ligeramente blanquecina.

#### 4. DATOS CLÍNICOS

##### 4.1. Indicaciones terapéuticas

PROPOFOL ABBOTT 10 mg/ml es un anestésico intravenoso de acción corta para:

- Inducción y mantenimiento de la anestesia general.
- Sedación en pacientes ventilados en cuidados intensivos.
- Sedación para procedimientos de diagnóstico y quirúrgicos, sólo o en combinación con anestesia local o regional.

##### 4.2. Posología y forma de administración

Durante la administración de PROPOFOL ABBOTT normalmente es necesaria la administración de agentes analgésicos suplementarios. Además, para información adicional, ver Sección 4.4 Advertencias y precauciones especiales de empleo.

##### Anestesia general en adultos

Inducción: PROPOFOL ABBOTT 10 mg/ml se puede utilizar para la inducción de la anestesia en inyección lenta en bolus o infusión.

PROPOFOL ABBOTT debe dosificarse según la respuesta clínica, hasta que el paciente muestre signos de anestesia (normalmente unos 40 mg cada 10 segundos). La mayoría de los pacientes de menos de 55 años de edad necesitan entre 1,5 y 2,5 mg/kg. La dosis total se puede reducir con una velocidad de administración menor (20 a 50 mg/min). Los pacientes mayores normalmente necesitan dosis menores. Los pacientes de grado ASA 3 y 4 deben tener una velocidad de administración más baja (unos 20 mg cada 10 segundos).

Mantenimiento: Se puede conseguir el mantenimiento de la anestesia con la administración de PROPOFOL ABBOTT bien por infusión continua o por inyección en bolus. La velocidad de infusión variará según la respuesta clínica de cada paciente. Si el mantenimiento de la anestesia se hace mediante infusión continua, se deben dar dosis de 6 a 12 mg/kg/hora. En ancianos, pacientes debilitados o hipovolémicos y pacientes de clase ASA 3 y 4, la dosis se debe reducir hasta 4 mg/kg/hora. Si el mantenimiento de la anestesia se hace mediante inyecciones repetidas en bolus, se puede administrar una dosis que varía entre 25 mg y 50 mg, dependiendo de la respuesta clínica.





### Niños (anestesia general en niños mayores de 1 mes)

PROPOFOL ABBOTT no será utilizado en niños menores de 1 mes.

**Inducción:** PROPOFOL ABBOTT se debe administrar lentamente hasta que se observen signos clínicos de anestesia. La dosis se debe corregir con respecto a la edad y al peso. Los niños mayores de 8 años normalmente requieren aproximadamente 2,5 mg/kg. Los niños de edades inferiores pueden requerir dosis mayores (2,5 – 4 mg/kg). Debido a la falta de experiencia clínica, se recomiendan dosis menores para pacientes jóvenes de riesgo elevado (clases ASA 3 ó 4).

**Mantenimiento:** El mantenimiento de la anestesia se puede hacer mediante infusión continua o inyecciones repetidas en bolus. La velocidad de infusión necesaria varía mucho entre pacientes. Normalmente se consigue una anestesia satisfactoria con 9 a 15 mg/kg/hora.

Los niños pequeños, menores de 3 años, pueden necesitar dosis mayores, dentro del rango de dosis recomendada, cuando se compara con pacientes pediátricos mayores. Se debe ajustar la dosis individualmente con especial atención a la necesidad de una analgesia adecuada (ver también la Sección 4.4. Advertencias y precauciones especiales de empleo).

La duración del uso en estudios de mantenimiento en niños menores de 3 años de edad, fue de unos 20 minutos, con una duración máxima de 75 minutos. No se debe superar la duración máxima de 60 minutos, excepto cuando haya una indicación específica para mayor duración, por ejemplo, hipertermia maligna en la que los agentes volátiles se deben evitar.

**Sedación de adultos en cuidados intensivos:** PROPOFOL ABBOTT se debe administrar como infusión continua en pacientes sometidos a ventilación. La velocidad de infusión se debe ajustar a la profundidad de la sedación deseada y normalmente con 0,3 mg a 4 mg/kg/hora se proporciona una sedación adecuada. Se recuerda a los médicos que no excedan de la dosis de 4 mg/kg/hora (Ver apartado 4.4 Advertencias y precauciones especiales de empleo).

**Sedación para diagnóstico y operaciones en pacientes adultos:** Para proporcionar sedación durante los procedimientos quirúrgicos y diagnósticos, deben ajustarse las dosis y la velocidad de administración de acuerdo con la respuesta clínica. La mayoría de los pacientes requerirán 0,5 a 1 mg/kg durante 1 a 5 minutos para el comienzo de la sedación. El mantenimiento de la sedación puede ser verificado mediante dosificación de PROPOFOL ABBOTT hasta el nivel de sedación deseado. La mayoría de los pacientes requerirán 1,5-4,5 mg/kg/h. Si se requiere un rápido incremento en la profundidad de la sedación, la infusión puede ser suplementada por la administración en bolus de 10-20 mg (1-2 ml de PROPOFOL ABBOTT). En pacientes mayores de 55 años puede requerirse una dosis más baja. En pacientes de clase ASA 3 y 4, puede ser necesario reducir la velocidad de administración.

**Sedación en niños:** PROPOFOL ABBOTT 10 mg/ml no se debe utilizar para sedación de diagnóstico y operaciones, o durante los cuidados intensivos, en niños menores de 16 años.

**Forma de administración:** Sólo para uso intravenoso.

PROPOFOL ABBOTT se puede utilizar durante un máximo de 7 días.

Los viales y ampollas de PROPOFOL ABBOTT y cualquier jeringa que contenga PROPOFOL ABBOTT son para un solo uso en un paciente individual. De acuerdo con las actuales guías para otras emulsiones lipídicas, no se puede administrar una infusión de PROPOFOL ABBOTT durante más de 12 horas. Al final del procedimiento (no más de 12 horas), el vial, la ampolla o la



jeringa y cualquier cantidad sobrante de PROPOFOL ABBOTT o de la infusión que contiene PROPOFOL ABBOTT, se deben desechar.

PROPOFOL ABBOTT sin diluir debe utilizarse con un cuentagotas, una jeringa de bomba y una bomba volumétrica.

PROPOFOL ABBOTT se debe administrar diluido en dextrosa 5% para inyección en recipientes de vidrio o PVC. La concentración de propofol debe ser por debajo de 2 mg/ml, es decir, 4 partes de dextrosa por 1 parte de propofol. Las diluciones deben prepararse asépticamente inmediatamente antes de la administración y utilizarse dentro de las 6 horas de su preparación. Para administrar la infusión diluida, es necesario incluir una bureta, un cuentagotas o una bomba volumétrica en la línea de infusión para evitar el riesgo de infusión accidental incontrolada de grandes volúmenes de PROPOFOL ABBOTT diluido. Debe tenerse en cuenta este riesgo cuando se decida la dilución máxima en la bureta.

Para reducir el dolor en el lugar de la inyección, se puede mezclar PROPOFOL ABBOTT con lidocaína 1% para inyección (20:1) inmediatamente antes de la inducción de la anestesia. La reconstitución se debe hacer asépticamente.

Por un punto de inyección en Y, se puede administrar PROPOFOL ABBOTT junto con dextrosa 5% para inyección o cloruro sódico/dextrosa para inyección isotónica.

Técnicas de coadministración	Aditivo o diluyente	Preparación	Precauciones
------------------------------	---------------------	-------------	--------------

Pre-mezclado	Dextrosa 5% para inyección	Mezclar 1 parte de PROPOFOL ABBOTT 1% con hasta 4 partes de Dextrosa 5% en frascos de infusión de vidrio o bolsas de infusión de PVC. Cuando se diluya en bolsas de PVC, se recomienda que las bolsas estén llenas y que la dilución se prepare eliminando un volumen de fluido de infusión y sustituyéndolo por igual volumen de PROPOFOL ABBOTT 1%	Preparar asépticamente inmediatamente antes de la administración. La mezcla es estable durante unas 6 horas
	Inyección de clorhidrato de lidocaína 1%	Mezclar 20 partes de PROPOFOL ABBOTT 1% con hasta 1 parte de inyección de clorhidrato de lidocaína 1%	Preparar la mezcla asépticamente inmediatamente antes de la administración. Utilizar sólo para inducción de la anestesia.
Coadministración por un punto de inyección en Y	Dextrosa 5% para inyección	Co-administrar por un punto de inyección en Y	Situar el conector en Y cerca del lugar de la inyección.
	Inyección isotónica de cloruro sódico/dextrosa	Co-administrar por un punto de inyección en Y	Situar el conector en Y cerca del lugar de la inyección

### 4.3. Contraindicaciones

- Hipersensibilidad a PROPOFOL ABBOTT o a sus componentes.
- Uso en niños menores de 1 mes para inducción y mantenimiento de la anestesia.
- En sedación para procedimientos diagnósticos y quirúrgicos o en cuidados intensivos en niños menores de 16 años de edad.
- En dosis elevadas durante el embarazo y en anestesia obstétrica con la excepción del final del embarazo.

### 4.4. Advertencias y precauciones especiales de empleo

PROPOFOL ABBOTT se debe administrar sólo en hospitales o en unidades de terapia de día que estén adecuadamente equipadas, y por personal entrenado en administración de anestesia general o manejo de una unidad de cuidados intensivos. Las funciones respiratoria y circulatoria se deben monitorizar constantemente (ECG, pulso-oxímetro) y deben estar disponibles en cualquier momento instalaciones de mantenimiento de las vías del paciente, ventilación artificial, y otras instalaciones de resucitación. Después de la anestesia es necesario supervisar al paciente durante un periodo de tiempo adecuado para asegurarse de que se ha recuperado completamente.

Para sedación durante los procedimientos quirúrgicos o de diagnóstico, no se debe administrar PROPOFOL ABBOTT 10mg/ml, por la misma persona que lleva a cabo la operación o el procedimiento diagnóstico.

Cuando se administra PROPOFOL ABBOTT a pacientes epilépticos, hay un riesgo de convulsiones. Como con otros agentes intravenosos, debe tenerse precaución en pacientes con alteraciones cardíacas, respiratorias, renales o hepáticas y en pacientes debilitados o hipovolémicos.

No se recomienda su uso con terapia electroconvulsiva.



PROPOFOL ABBOTT no tiene actividad vagolítica y se ha asociado con bradicardia (a veces grave) y asistolia. En situaciones en las que el tono vagal es elevado o cuando se administra PROPOFOL ABBOTT con otras sustancias que pueden desencadenar bradicardia, se debe considerar el pretratamiento con agentes anticolinérgicos antes de la inducción o durante el mantenimiento de la anestesia.

Se debe tener especial cuidado en pacientes con alteraciones en el metabolismo graso o en otras condiciones en que la administración de una emulsión grasa pueda ser peligrosa. Si se utiliza PROPOFOL ABBOTT en pacientes con riesgo de sobrecarga grasa, se deben monitorizar los niveles lipídicos en suero. Si existen signos de eliminación incompleta de grasa, la administración de PROPOFOL ABBOTT se debe ajustar de acuerdo a ello. Si el paciente está recibiendo concomitantemente otra nutrición lipídica intravenosa, la cantidad de este medicamento se debe reducir teniendo en cuenta la cantidad de lípidos infundidos como parte de la formulación de Propofol ABBOTT. 1 ml de PROPOFOL ABBOTT contiene 0,1 g de grasa.

Si el tratamiento en la UCI dura más de 3 días, se deben monitorizar los lípidos.

Debido a que los pacientes obesos normalmente reciben dosis mayores, se debe tener especial cuidado con el riesgo aumentado de efectos hemodinámicos.

Se debe mantener un cuidado especial en pacientes con presión intracraneal alta y presión arterial media baja, ya que existe un riesgo de disminución significativa de la presión de perfusión intracerebral.

No deben usarse las diluciones con la solución de lidocaína en pacientes con porfiria aguda hereditaria.

No se recomienda Propofol para la anestesia general en niños menores de 1 mes de edad.

Se debe tener especial cuidado cuando se utiliza propofol para la anestesia en bebés y niños de hasta 3 años de edad, aunque los datos disponibles actualmente, no sugieren diferencias significativas en términos de seguridad comparado con niños mayores de 3 años.

No se debe utilizar propofol para la sedación en procedimientos quirúrgicos o de diagnóstico, o durante los cuidados intensivos, en niños menores de 16 años. No se ha demostrado la seguridad y eficacia de propofol para sedación (base) en niños menores de 16 años. Aunque no se ha establecido una relación causal, se han reseñado durante su empleo sin licencia, efectos indeseables graves con sedación (base) en pacientes menores de 16 años (incluyendo casos con desenlace mortal). En particular, estos efectos se relacionaron con la aparición de acidosis metabólica, hiperlipidemia, rabdomiolisis y/o insuficiencia cardíaca. Estos efectos fueron vistos de forma más frecuente en niños con infecciones respiratorias que recibieron dosis por encima de las aconsejadas para la sedación en adultos en cuidados intensivos.

De forma similar, se han reseñado muy raramente casos de aparición de acidosis metabólica, rabdomiolisis, hipercalemia y/o insuficiencia cardíaca progresiva de forma rápida (en algunos casos con desenlace mortal) en adultos tratados durante más de 58 horas con dosis por encima de 5 mg/kg/h. Esto sobrepasa la dosis máxima de 4 mg/kg/h actualmente aconsejada para la sedación en la unidad de cuidados intensivos. En dichos casos la insuficiencia cardíaca por lo general no respondió a tratamiento inotrópico de soporte.

Se recuerda a los médicos que si es posible no sobrepasen la dosis de 4 mg/kg/h que generalmente es suficiente para la sedación de pacientes ventilados de forma mecánica en la unidad de cuidados



intensivos (UCI) (duraciones de tratamiento de más de un día). Debe alertarse a los médicos de estos posibles efectos indeseables y de que disminuyan la dosis o cambien a un sedante alternativo al primer signo de aparición de síntomas.

Propofol contiene lecitina de huevo como emulsionante. Después de la disolución, se forma lisolecitina, un compuesto con propiedades hemolíticas in vitro. En una situación clínica, incluso cuando la disolución sea completa, el riesgo de hemólisis será pequeño cuando se apliquen la dosis recomendadas. En condiciones patológicas de bajas concentraciones de albúmina (pacientes con fallo hepático y/o renal) este riesgo aumenta y se debe controlar de manera regular.

#### **4.5. Interacciones con otros medicamentos y otras formas de interacción**

Se ha utilizado propofol en anestesia espinal y epidural y normalmente con otros fármacos bloqueantes neuromusculares, agentes de inhalación y analgésicos sin que aparezcan signos de interacción farmacológica. Algunos de los fármacos mencionados pueden reducir la presión sanguínea o dificultar la respiración, con lo que se aumentarían los efectos de PROPOFOL ABBOTT y se prolongaría la anestesia. Si se administran opiáceos (por ejemplo, fentanilo) como premedicación, se puede dar apnea más frecuente y prolongadamente. Cuando se utiliza la anestesia general unida a una anestesia regional, pueden ser necesarias dosis más bajas de PROPOFOL ABBOTT.

Después de administrar suxametonio o neostigmina, se puede dar bradicardia o ataque cardíaco.

Con la administración de emulsiones lipídicas como propofol en pacientes con ciclosporina, se ha dado leucoencefalopatía.

No se debe mezclar PROPOFOL ABBOTT antes de la administración con otras soluciones para inyección o infusión distintas de dextrosa 5% en recipientes de vidrio o PVC o de jeringas de plástico con lidocaína 1%.

#### **4.6. Embarazo y la lactancia**

Embarazo: PROPOFOL ABBOTT atraviesa la placenta y puede estar asociado con depresión neonatal. No se debe utilizar en el embarazo o para anestesia obstétrica, con la excepción del final del embarazo.

##### Lactancia:

Propofol pasa a la leche materna en pequeñas cantidades. No se cree que sea peligroso para el niño si se reanuda la lactancia materna varias horas después de la administración de propofol.

#### **4.7. Efectos sobre la capacidad de conducir y utilizar maquinaria**

Después de la administración de PROPOFOL ABBOTT se debe controlar al paciente durante un periodo de tiempo adecuado. Es necesario advertir al paciente que no debe conducir, utilizar maquinaria o trabajar sin apoyo firme. Se debe acompañar al paciente a casa y no debe beber alcohol.

#### **4.8. Reacciones adversas**

##### General:



Durante la inducción de la anestesia puede darse hipotensión y apnea transitoria dependiendo de la dosis y el uso de premedicaciones u otros agentes. De vez en cuando, la hipotensión grave puede requerir el uso de fluidos intravenosos junto con una menor velocidad de administración de PROPOFOL ABBOTT.

Otros efectos circulatorios menos comunes son bradicardia (ocasionalmente con gravedad progresiva a asistolia), taquicardia y extrasístole.

Otros efectos locales durante la inducción, mantenimiento y recuperación son raros e incluyen hipo, tos, arritmias cardíacas, hiperventilación, temblores, sensación de frío y euforia.

Raramente se han producido movimientos epiléptiformes, especialmente convulsiones y opistótonos y algunas veces se retrasan horas o días. También se ha observado edema pulmonar. Durante la fase de recuperación, pueden darse náuseas, vómitos y dolor de cabeza en algunos pacientes. Raramente, se ha comunicado decoloración de la orina seguida de administración prolongada de PROPOFOL ABBOTT. Muy raramente se han dado signos clínicos de anafilaxis que incluye angioedema, broncoespasmo, eritema e hipotensión. Se han comunicado casos de fiebre postoperatoria. Como con otros anestésicos, algunos pacientes pueden mostrar desinhibición sexual durante la recuperación.

En casos individuales, hay un riesgo de convulsiones cuando se administra propofol a pacientes epilépticos.

Raramente se ha descrito pancreatitis.

Muy raramente se han observado casos de rabdomiolisis, acidosis metabólica, hipercalemia, o insuficiencia cardíaca, algunas veces con desenlace mortal, cuando se administró propofol a dosis superiores a 4 mg/kg/h para sedación en la unidad de cuidados intensivos (ver 4.4. Advertencias y precauciones especiales de empleo).

Después de la administración conjunta de lidocaina, pueden darse los siguientes efectos adversos: desvanecimiento, vómitos, amodorramiento, convulsiones, bradicardia, arritmia cardíaca y shock.

#### Local:

Dolor local, que puede presentarse unido a la inyección de PROPOFOL ABBOTT, se puede reducir al mínimo utilizando una de las venas más gruesas del antebrazo. Al utilizar PROPOFOL ABBOTT, el dolor local puede reducirse con la coadministración de lidocaína 1% para inyección. Raramente se comunicaron trombosis y flebitis. En casos individuales se han observado reacciones tisulares graves después de la aplicación paravenosa de propofol. La inyección intraarterial en animales no ha producido reacciones tisulares.

### **4.9. Sobredosificación**

La sobredosis produce depresión cardiovascular y respiratoria. La depresión respiratoria se debe tratar con ventilación controlada con oxígeno puro. La depresión cardíaca se trata bajando la cabeza del paciente y a veces con infusión de fluidos y agentes presores, dependiendo de la condición del paciente.

## **5. PROPIEDADES FARMACOLÓGICAS**

### **5.0. Clasificación terapéutica**



N01A2

### **5.1. Propiedades farmacodinámicas**

Propofol (2,6 di-isopropilfenol) es un agente anestésico de acción corta utilizado en anestesia intravenosa con un comienzo de acción después de aproximadamente 30 segundos. La fase de recuperación es rápida y el paciente se siente despierto después de un corto periodo de tiempo. Como con otros anestésicos generales, no se conoce claramente el mecanismo de acción.

En general, cuando se utiliza PROPOFOL ABBOTT en la inducción y mantenimiento de la anestesia, se observa una caída de la presión sanguínea y bradicardia. Durante el mantenimiento de la anestesia, la presencia de cambios hemodinámicos no intencionados es baja y los parámetros hemodinámicos normalmente son razonablemente estables.

Incluso, si aparece depresión ventilatoria durante la administración de PROPOFOL ABBOTT, la frecuencia y el grado son iguales que con otros agentes de administración intravenosa.

La fase de recuperación normalmente es rápida y el paciente se despierta en un periodo de tiempo corto y con pocos síntomas de náuseas y vómitos postoperatorios.

Las concentraciones clínicas de PROPOFOL ABBOTT no inhiben la síntesis de hormonas adrenocorticales.

### **5.2. Propiedades farmacocinéticas**

La disminución de las concentraciones de PROPOFOL ABBOTT después de la inyección en bolus o al final de la infusión se puede describir como un modelo tricompartmental abierto con una distribución muy rápida (vida media de 2-4 minutos), eliminación rápida (vida media de 30-60 minutos) y una fase final lenta que representa la redistribución de propofol desde tejidos poco perfundidos.

PROPOFOL ABBOTT se distribuye rápidamente y el aclaramiento corporal es también rápido (aclaramiento corporal total 1'5 a 2 l/min.). La eliminación se lleva a cabo por medio de procesos metabólicos, principalmente en el hígado, por la formación de conjugados inactivos de propofol y su correspondiente quinol, que se elimina en la orina. El aclaramiento en niños es un 50% mayor que en adultos.

Cuando se utiliza PROPOFOL ABBOTT en el mantenimiento de la anestesia, la concentración sanguínea aumenta hasta el estado de equilibrio para una determinada velocidad de administración. La farmacocinética es lineal a las tasas de infusión recomendadas para PROPOFOL ABBOTT.

### **5.3. Datos preclínicos de seguridad**

La experiencia clínica del uso de propofol está muy bien documentada. La información referida a seguridad en relación con la administración se contempla en otras secciones de la ficha técnica.

## **6. DATOS FARMACÉUTICOS**

### **6.1. Relación de excipientes**





Fosfátidos de huevo purificados (lecitina de huevo), aceite de soja refinado, glicerol, hidróxido sódico, agua para inyección.

## **6.2. Incompatibilidades**

PROPOFOL ABBOTT no se debe mezclar antes de la administración con otra solución para inyección o infusión que no sea dextrosa 5% en recipientes de vidrio o PVC o lidocaína 1% en jeringa de plástico.

Los agentes bloqueantes neuromusculares como atracurio y mivacurio no deben administrarse a través de la misma línea que PROPOFOL ABBOTT sin un lavado previo de la misma.

## **6.3. Periodo de validez**

3 años

Las soluciones diluidas se deben utilizar dentro de las 6 horas después de la dilución.

## **6.4. Precauciones especiales de conservación**

No almacenar por encima de 25°C. No congelar

## **6.5. Naturaleza y contenido del recipiente**

Ampollas incoloras de vidrio de 20 ml disponibles en envases de 5 ó 25 ampollas.

Viales incoloros de vidrio de 20 ml, 50 ml y 100 ml, con tapones de goma y sellado flip off, disponibles en envases de 5 y 25 viales de 20 ml; 1 y 20 viales de 50 ml; 1 y 10 viales de 100 ml.

No todos los envases se comercializan.

## **6.6. Instrucciones de uso y manipulación**

Agitar el recipiente antes de usar. Desechar cualquier porción sobrante del contenido después de su uso.

PROPOFOL ABBOTT no contiene agentes antimicrobianos y la emulsión facilita el crecimiento de microorganismos. PROPOFOL ABBOTT se debe extraer asépticamente por medio de una jeringa inmediatamente después de abrir la ampolla/vial. La administración no debe retrasarse. Tanto PROPOFOL ABBOTT como el equipo de infusión se deben manejar asépticamente durante todo el periodo de infusión. Cualquier fármaco o fluido que se añada a la línea de PROPOFOL ABBOTT, se debe administrar cerca del lugar de la cánula. No se debe administrar PROPOFOL ABBOTT a través de un filtro microbiano.

## **7. TITULAR DE LA AUTORIZACIÓN**

Hospira Enterprises B.V.

Taurusavenue 19-21, 2132LS Hoofddorp

Holanda

**Comercializado por:** Hospira Productos Farmacéuticos y Sanitarios S.L, Consuegra, 7 – 28036 Madrid

## **8. NÚMERO DE AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN**

61734





**9. FECHA DE APROBACIÓN/ RENOVACIÓN DE LA AUTORIZACIÓN**

**Diciembre de 1997 / (se comunicará)**

**10. FECHA DE LA REVISIÓN DEL TEXTO**

Febrero de 2004